

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ-ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Νευροψυχολογική και Γλωσσική Λειτουργία σε ασθενείς
που έχουν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 και συσχέτιση με
δείκτες φλεγμονής»**

Ευγενία Παναγέα

Λογοθεραπεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λάμπρος Μεσσήνης: Κλινικός Νευροψυχολόγος-Αναπλ. Καθηγητής

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Επιβλέπων

Γρηγόριος Νάσιος: Νευρολόγος, Αναπλ. Καθηγητής -Τμήματος Λογοθεραπείας

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευθύμιος Δαρδιώτης: Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρική Σχολή-

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ιούνιος 2021

UNIVERSITY OF THESSALY SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

FACULTY OF MEDICINE

MASTERS PROGRAME

NEUROREHABILITATION-COGNITIVE REHABILITATION

MASTER THESIS

**“Neuropsychological and Language function in recovered
COVID-19 patients and correlation with inflammation indices “**

By

Evgenia Panagea

Speech and Language Therapist

THREE MEMBER COMMITTEE

Lambros Messinis: Clinical Neuropsychologist -Associate Professor, Aristotle University of Thessaloniki, Supervisor

Grigorios Nasios: Neurologist, Associate Professor, Department of Speech and Language therapy, University of Ioannina

Efthimios Dardiotis: Associate Professor of Neurology -Faculty of Medicine University of Thessaly

June 2021

Περιεχόμενα

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος-Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7

Κεφάλαιο 1

1.1 Εισαγωγή.....	8
1.2 Βλάβη που προκαλείται μετά από ιό στο ΚΝΣ.....	9
1.2.1 Επιδημιολογία -Covid-19 με νευρολογικά νοσήματα.....	10
1.2.2 Συμπτώματα που σχετίζονται με το Κεντρικό νευρικό Σύστημα.....	11
1.2.3 Συμπτώματα που σχετίζονται με το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα.....	13
1.2.4 Στάδια NeuroCovid από την ανοσμία μέχρι την εγκεφαλοπάθεια.....	13
1.3 Νευροψυχολογικά Ευρήματα σε ασθενείς με COVID-19.....	14
1.4 Σκοπός.....	18

Κεφάλαιο 2

2.Μέθοδος.....	20
2.1 Διαδικασία.....	20
2.2 Δείγμα.....	20
2.3 Συλλογή ορού αίματος -Εργαστηριακές Εξετάσεις.....	23
2.4 Νευροψυχολογικές- Γλωσσικές δοκιμασίες.....	23
2.4.1 Σύντομη Κλίμακα Νοητικής Εξέτασης.....	23
2.4.2 Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς για την Βαρύτητα της Κατάθλιψης.....	24
2.4.3 Δοκιμασία Ακουστικής Λεκτικής Μάθησης του Rey.....	24
2.4.4 Επαναλαμβανόμενη Συστοιχία Εκτίμησης Νευροψυχολογικής Κατάστασης.....	24

2.4.5 Δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης.....	25
2.4.6 Δοκιμασία Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας.....	26
2.4.7 Δοκιμασία Κατανομασίας της Βοστώνης	26
2.4.8 Σειροθέτηση Ακολουθίας Γραμμάτων και Συμβόλων.....	26
2.4.9 Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων με Ψηφία.....	27
2.5 Στατιστική Ανάλυση.....	27
Κεφάλαιο 3	
3. Αποτελέσματα.....	29
3.1 Συγκρίσεις Δημογραφικών και Κλινικών Χαρακτηριστικών.....	29
3.2 Σύγκριση Επίδοσης στις Νευροψυχολογικές και γλωσσικές Δοκιμασίες.....	29
3.3 Συσχέτιση Δεικτών φλεγμονής με την επίδοση στις Δοκιμασίες	31
3.4 Επιπολασμός Αποκλινουσών επιδόσεων στις Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες.....	31
Κεφάλαιο 4	
4.1 Συζήτηση- Συμπεράσματα.....	33
Βιβλιογραφία.....	38
Παράρτημα 1.....	44
Παράρτημα 2.....	45
Παράρτημα 3.....	46
Παράρτημα 4.....	48
Παράρτημα 5.....	55

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη πολύτιμη βοήθεια τους στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Ευχαριστώ ιδιαίτερα. το κ. Λάμπρο Μεσσήνη για την προσωπική του μέριμνα, την καθοδήγηση, την πολύτιμη και ουσιαστική του βοήθεια για την ολοκλήρωση της εν λόγω εργασίας και γενικότερα για τη άριστη πολυετή συνεργασία που είχαμε. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υπευθύνους Καθηγητές Διεξαγωγής του Ερευνητικού Πρωτοκόλλου της εργασίας αυτής, τον κ. Μ. Μαραγκό Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής Πατρών και τον κ. Μ. Τυλλιανάκη Καθηγητή Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πατρών και Διευθυντή της Κλινικής Αποκατάστασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών. Ευχαριστώ Θερμά την κ. Λυδία Λεωνίδου Επιμελήτρια Παθολογικής Κλινικής-Κλινικής COVID του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθεια της. Ευχαριστώ θερμά τον κ. Χρήστο Μπακιρτζή Νευρολόγο της Β Νευρολογικής Κλινική του ΑΧΕΠΑ για την άμεση και σημαντική βοήθεια του. Ευχαριστώ την κ Σόνια Μαλεφάκη Επίκουρη Καθηγήτρια Στατιστικής Πανεπιστημίου Πατρών. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Η. Παναγιωτόπουλο, Ομότιμο Καθηγητή Ορθοπαιδικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών για την πολυποίκιλη βοήθεια του και στήριξη του. Ευχαριστώ όλα τα μέλη της Διεπιστημονικής Ομάδας της Κλινικής Αποκατάστασης Κακώσεων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών για την έμπρακτη στήριξη τους. Ευχαριστώ Θερμά τη κ. Κατερίνα Μεσσήνη για τη πολύτιμη στήριξη και συμμετοχή της.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένεια μου, το σύζυγο μου Βασίλη και τα παιδιά μου Γιάννη και Πέτρο για την αμέριστη συμπαράσταση και στήριξη τους.

Περίληψη

Ο σκοπός αυτής της μελέτης, ήταν η εκτίμηση της Νευροψυχολογικής και Γλωσσικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 και η σύγκριση τους με ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Επιπλέον διερευνήσαμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και γνωστικής δυσλειτουργίας. Έμφαση δόθηκε στα πεδία της προσοχής, της μνήμης εργασίας και της επιτελικής λειτουργίας, της οπτικής μνήμης, της λεκτικής επεισοδιακής μνήμης και νοητικής ταχύτητας επεξεργασίας, της λεκτικής ευχέρειας, της ικανότητας της κατανομασίας και των επίπεδων κατάθλιψης. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν με δοκιμασίες σε έντυπη μορφή. Επιλέχθηκαν 30 ασθενείς που είχαν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 όπως αυτό επιβεβαιώθηκε με τουλάχιστον δύο αρνητικά αποτελέσματα στη διαγνωστική δοκιμασία νουκλεϊκού οξέος ανίχνευσης του ιού. Για την ομάδα ελέγχου επιλέχθηκε ένα σύνολο 26 υγιών ατόμων εξισωμένοι ως προς την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Οι γνωστικές λειτουργίες όλων των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με Νευροψυχολογικές δοκιμασίες όπως της Ακουστικής -Λεκτικής Μάθησης του Rey, τις Υποδοκιμασίες Αντιγραφής Γεωμετρικού Σχήματος και της Καθυστερημένης Ανάκλησης Σχεδίασης του Σχήματος (Επαναλαμβανόμενη Συστοιχία Εκτίμησης Νευροψυχολογικής Κατάστασης), της Δοκιμασίας Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης με Χρώματα μέρος Α και Β, της υποδοκιμασίας Σειροθέτησης Ακολουθίας Ψηφία και Γράμματα -αντίστροφα (Wechsler Memory Scale -3rd edition), της Δοκιμασίας Κωδικοποίησης Σύμβολων με Ψηφία, της Δοκιμασίας Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας και της Δοκιμασίας Κατανομασίας της Βοστώνης (Διαγνωστική Εξέταση της Βοστώνης για την Αφασία -Σύντομη Μορφή). Συλλέχθηκε δείγμα αίματος από την ομάδα ασθενών με COVID-19 για την εξέταση φλεγμονωδών παραγόντων όπως C-αντιδρώσας Πρωτεΐνη(CRP) και Δ-Διμερή (D- Dimmers). Η σχέση μεταξύ γνωστικών λειτουργιών και φλεγμονωδών δεικτών αναλύθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Pearson. Βρέθηκαν αρκετά εξασθενημένα γνωστικά πεδία που αναδεικνύουν ότι τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών που έχουν αναρρώσει από τη νόσο COVID παραμένουν και ενδέχεται να συνδέονται με υποκείμενες φλεγμονώδεις διαδικασίες. Προτείνουμε Περιεκτικές Νευροψυχολογικές Εκτιμήσεις σε αυτό τον πληθυσμό για να διερευνήσουμε ενδελεχώς και να ποσοτικοποιήσουμε τις νευροψυχολογικές επιδράσεις και συνέπειες της νόσου COVID-19 και πιθανή ένταξη σε παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης.

Abstract

In this study we aimed at assessing neurocognitive and language function in recovered COVID-19 patients and compared them to a healthy control (HC) group. Moreover, we investigated possible associations between indices of inflammation and cognitive dysfunction. Special consideration was given to the domains of attention, working memory, and executive function, visual memory, verbal episodic memory and processing speed, verbal fluency, and naming abilities, and depression levels. Participants underwent assessment by administering them cognitive measures in a paper and pencil format. Thirty patients that had recovered from COVID-19 as confirmed by negative nucleic tests two consecutive times were recruited. A total of 26 age-, gender- and education-matched healthy controls were also recruited. The cognitive functions of all subjects were evaluated by neuropsychological tests, including the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Figure Copy and Figure Recall Subtests (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS), Color Making Trail Test Part A & B (CCT A & B), Letter -Number Sequencing Backward -Subtest (Wechsler Memory Scale -3rd edition), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Verbal Fluency Test and Boston Naming Test-Subtest (Boston Diagnostic Aphasia Examination Short Form). Blood samples from all patients were collected for examining inflammatory profiles, including C-reactive protein (CRP) and D-Dimers. The relationship between cognitive functions and inflammatory profiles were analyzed by Pearson correlation. We found several impaired cognitive domains indicating that cognitive impairments exist even in patients who have recovered from COVID-19 and might be possibly linked to the underlying inflammatory processes. We suggest comprehensive neuropsychological assessments in this population to adequately explore and quantify the neuropsychological consequences of COVID-19 and possible inclusion in cognitive rehabilitation interventions.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Εισαγωγή

Οι δύο τελευταίες δεκαετίες χαρακτηρίστηκαν από τρεις επιδημίες που συνδέονται με αναδυόμενους κορονοϊούς: το 2002 το Οξύ Σοβαρό Αναπνευστικό Σύνδρομο (Severe Acute Respiratory Syndrome), το 2012 το Αναπνευστικό Σύνδρομο Μέσης Ανατολής (East Respiratory Syndrome) και η τρέχουσα πανδημία της νόσου COVID-19. Άλλοι άνθρωποι κορονοϊοί ευθύνονται για ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Η εμφάνιση του κορονοϊού (SARS- CoV 2) που προκαλεί τη νόσο γνωστή ως COVID-19 που εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη πόλη Wuhan της Κίνα το 2019, πιστοποιήθηκε ως πανδημία από το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) στις 11 Μαρτίου το 2020 και εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλο το κόσμο προκαλώντας σοβαρές ασθένειες, θάνατο και επιφέροντας σοβαρές επιπτώσεις στα δημόσια συστήματα υγείας. Μέχρι τα μέσα Μαΐου του 2021, έχουν καταγραφεί περισσότερα από 162.177.376 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα παγκοσμίως και περισσότερους από 3.364.178 θανάτους. Η πανδημία αυτή θεωρείται σοβαρότερη και μεγαλύτερη από τη πανδημία της γρίπης του 1918 (1–3).

Η νόσος του COVID -19 παρουσιάζεται κυρίως με υψηλό πυρετό, δύσπνοια, βήχα και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Αν και χαρακτηρίζεται κυρίως από συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ιός SARS- CoV 2 όπως και οι άλλοι άνθρωποι κορονοϊοί μπορεί να επιδράσει στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος επηρεάζοντας την εγκεφαλική λειτουργία άμεσα μέσω μηχανισμών φλεγμονής ή λοίμωξης και επιφέροντας πολλές νευρολογικές επιδράσεις (4).

Σοβαρά νοσούντες επιζήσαντες από τη νόσο COVID- 19 είναι πιθανό να χρειαστούν συνεχιζόμενη ιατρική φροντίδα και περίθαλψη. Γνωρίζουμε ότι πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού μπορούν να επηρεαστούν από την νόσο του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικού, κυκλοφορικού και γαστρεντερικού συστήματος.

Νευρολογική συμπτωματολογία και υπό-κλινική γνωστική δυσλειτουργία μετά τη νόσο COVID-19 μπορεί να προκληθεί από πολλαπλές και αλληλοεπιδρούσες αιτίες, ιδίως μετά από άμεση βλάβη στο εγκεφαλικό φλοιό και στις παρακείμενες υποφλοιώδεις δομές, σε έμμεσες επιδράσεις που οφείλονται συστημική βλάβη του μη Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και σε ψυχολογικό τραύμα. (5)

1.2 Βλάβη που προκαλείται μετά από ιό στο ΚΝΣ

Οι ανθρώπινοι κορονοϊοί (Human Coronavirus-HCoV) είναι μία από τις πολλές ομάδες ιών που θεωρείται δυνητικά νευροτροφική. Έχει παρατηρηθεί από προηγούμενες επιδημίες ότι οι αναπνευστικοί κορονοϊοί μπορεί να διεισδύσουν στον εγκέφαλο και στη συνέχεια να παρατηρηθούν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, διαπερνώντας το ΚΝΣ σε λιγότερο από μία εβδομάδα. Σε σειρές νεκροψίας θυμάτων Σοβαρού Οξύ Αναπνευστικού Συνδρόμου (SARSCoV) μετά την επιδημία του 2003 αποκαλύφθηκαν αλληλουχίες γονιδιώματος SARSCoV σε ολόκληρο το φλοιό και υποθάλαμο. Σε ασθενείς που είχαν νοσήσει από το Αναπνευστικό Σύνδρομο Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) εντοπίστηκαν διάχυτες αλλοιώσεις σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων της λευκής ουσίας και υποφλοιώδων περιοχών των μετωπιαίων, κροταφικών και βρεγματικών λοβών(6–8).

Έχουν προταθεί δύο βασικοί μηχανισμοί εισβολής του ιού στο ΚΝΣ: I. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, η πρώτη γραμμή άμυνας της ιογενούς λοίμωξης, αποτελείται από μέρος των μικροαγγειακών κυττάρων του ενδοθηλίου μεταξύ των οποίων υπάρχουν σφιχτοί κόμβοι που ελέγχουν τη διαπερατότητα του φραγμού, φαίνεται αυτό ότι παραβιάζεται κατά τη διάρκεια λοίμωξης από κορονοϊό (9). II.Ο ιός μολύνει άμεσα περιφερικούς νευρώνες ή αισθητικούς οσφρητικούς νευρώνες και έτσι χρησιμοποιώντας αξονική μεταφορά αποκτά πρόσβαση στον ΚΝΣ.(10)

Οι κορονοϊοί προκαλούν μια ποικιλία από οξύ συμπτώματα του ΚΝΣ¹ όπως πονοκεφάλων, επιληπτικών κρίσεων, γνωστική δυσλειτουργία, κινητικές δυσκολίες, απώλεια συνείδησης και μπορεί συμβάλλουν στις αναπνευστικές δυσκολίες μέσω εισβολής του, στο εγκεφαλικό στέλεχος. (11)

Αν και δεν υπήρξε σαφής αιτιολογική οδός μεταξύ λοίμωξης και ανθρώπινων νευρολογικών παθήσεων, η νευροπαθογένεση του ανθρώπινου κορονοϊού (HCoV), σε πολλές πρόσφατες αναφορές αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε θετικές περιπτώσεις με πολλαπλές νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλίτιδας και του Συνδρόμου Guillain Barre (12,13). Άλλα στελέχη κορονοϊού (π.χ.229E) έχουν επίσης αναγνωριστεί στον εγκέφαλο ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση (14). Η παρουσία και η επιμονή επίσης του HCoV² στον ανθρώπινο εγκέφαλο φαίνεται να επιδεινώνει και να επιβαρύνει χρόνιες νευρολογικές διαταραχές όπως αυτή της νόσου Πάρκινσον (15).

¹ Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

² Human Coronavirus

Ήδη έχουν δημοσιευτεί αρκετές κλινικές παρατηρήσεις σχετικά με τις νευρολογικές συνέπειες με τη τρέχουσα επιδημία της νόσου COVID-19, περιλαμβάνοντας αναφορές απώλειας λόγου - ομιλίας και κατανόησης σε άτομα με εγκεφαλοπάθεια και του Συνδρόμου Guillain Barre. (12,13) Ενώ η μόλυνση από HCoV εξαπλώνεται γρήγορα σε όλο το ΚΝΣ, στην κροταφική περιοχή φαίνεται να έχει σταθερή εστίαση. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα επισημαίνουν πιο συγκεκριμένα την ευπάθεια ιππόκαμπου με μεγαλύτερη νευρωνική απώλεια υποπεριοχών CA1 και CA3, προβλέποντας έτσι τη επιζήμια επίδραση τόσο στη μάθηση όσο και στο χωρικό προσανατολισμό. (12)

Η ειδική ευπάθεια του ιππόκαμπου μετά από λοίμωξη του αναπνευστικού, έχει παρατηρηθεί προγενέστερα σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε μη κορονοϊούς.

Σε μελέτες ζωικών μοντέλων που έχουν μολυνθεί από το ιό της γρίπης διαπιστώθηκαν αλλαγές τόσο στο μορφολογικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο του ιππόκαμπου και μείωση της Μακροπρόθεσμης Ενίσχυσης (Long term Potentiation) που συσχετίζεται με διαταραχές της χωρικής μνήμης. (16)

Εάν πράγματι η πιθανή βλάβη του ιππόκαμπου συνεπαγόμενης της λοίμωξης από το HCoV, τότε τίθεται το ερώτημα ως προς το εάν αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση του εκφυλισμού που συσχετίζεται με τον ιππόκαμπο όπως συμβαίνει στη νόσο Alzheimer (AD) και στην επιτάχυνση πυροδότησης της έναρξης της νόσου σε άτομα που προγενέστερα ήταν ελεύθερα κλινικών συμπτωμάτων.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η φλεγμονή που συσχετίζεται με ιογενή λοίμωξη επιδεινώνει σημαντικά την νόσο Alzheimer σχετιζόμενη με την παθολογική Tau με συνέπεια τη εξασθένηση της χωρικής μνήμης που θεωρείται σήμερα ένα από τα πρώτα γνωστικά χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου AD³. (17)

1.2.1 Επιδημιολογία-Covid-19 με νευρολογικά νοσήματα

Ο Varatharaj και οι συνεργάτες (2020) ανέφεραν ότι από τους 125 ασθενείς με πλήρη καταγραφή στοιχείων στο μητρώο του Βρετανικού Εθνικού Προγράμματος Επιτήρησης για τις Νευρολογικές Επιπλοκές της Νόσου COVID-19 (Coronerve), ταυτοποιήθηκε το 62% να έχει υποστεί Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, εκ των οποίων το 74% ήταν ισχαιμικό ενώ το 12% αιμορραγικό, το 1% είχε υποστεί αγγειίτιδα και οι υπόλοιποι είχαν υποστεί λοιπά Εγκεφαλικά Επεισόδια. Επηρεασμένο νοητικό δυναμικό διαπιστώθηκε στο 31% ενώ σ' αυτήν την κλινική υποομάδα ασθενών, ταυτοποιήθηκε εγκεφαλίτιδα σε ποσοστό 18%, μη καθορισμένη εγκεφαλοπάθεια στο 23% ενώ νεύρο-ψυχιατρική διαταραχή εμφάνισε το 59%. Από τις 23 περιπτώσεις που

³ Νόσος Alzheimer

ταξινομήθηκαν ως νευροψυχιατρικές, το 43% διαγνώστηκε με ψυχωσική συνδρομή, το 26% με νεύρο-γνωστική διαταραχή ενώ το 30% με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Τέλος το 5% του συνόλου των ασθενών ταξινομήθηκε ως περιφερική διαταραχή και ένα ποσοστό 2% ως άλλη νευρολογική διαταραχή (18).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα διεθνή και βρετανικά δεδομένα ο Ellul και οι συνεργάτες του (2020) μελέτησαν κλινικές σειρές συνολικού αριθμού 901 ασθενών με COVID-19 μέχρι τα τέλη Μαΐου του 2020.Επισημαίνουν ότι τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια ήταν απροσδόκητα συχνά και αναφέρονται σε 96 περιπτώσεις ασθενών. Τόνισαν επίσης ότι ποσοστό εμφάνισης της εγκεφαλοπάθειας είναι σχετικά συχνό και αναφέρεται σε 93 ασθενείς συνολικά. Ο συνολικός αυτός αριθμός περιλαμβάνει 16 (7,5%) από τους 214 ασθενείς με νόσο COVID-19 στην πόλη Wuhan της Κίνας και 40 (69%) από τους 58 ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής Θεραπείας στη Γαλλία. Η εγκεφαλίτιδα έχει τεκμηριωθεί σε 8 ασθενείς και το Σύνδρομο Guillain Barre σε 19 περιπτώσεις ασθενών. Σημαντικό είναι ότι έχουν σημειωθεί προβληματισμοί για το εάν η νόσος COVID-19 ήταν ο αιτιώδης παράγοντας σε όλες αυτές τις περιπτώσεις ασθενών και ορισμένες επίσης μελέτες περιπτώσεων δεν παρείχαν επαρκείς πληροφορίες προκειμένου να τεκμηριωθεί αυτή η υπόθεση. Ωστόσο είναι σαφές ότι οι περιπτώσεις ασθενών «neuro- Covid» υφίστανται και απαιτούνται κατάλληλοι τρόποι φροντίδας και αποκατάστασης γι' αυτούς. (19)

1.2.2 Συμπτώματα που σχετίζονται με το Κεντρικό νευρικό Σύστημα

Αρκετές εκδηλώσεις της νόσου Covid -19 που σχετίζονται με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία όπως πονοκέφαλος, ζάλη, μειωμένη συνείδηση, οξεία εγκεφαλοαγγειακή νόσος, αταξία, οξεία εγκεφαλομυελίτιδα και ιογενής εγκεφαλίτιδα.

Ο πονοκέφαλος είναι ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με επιπολασμό να κυμαίνεται μεταξύ από 6,5% μέχρι το 23% και μέσος επιπολασμός σε διαφορετικές μελέτες στο 8%.Σε μια μελέτη του Wang και των συνεργατών του μεταξύ των νοσούντων με COVID-19, δεκατρείς ασθενείς αναφέραν ζάλη και εννέα ασθενείς πονοκέφαλο καθώς επίσης όσοι εισήχθησαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν επεισόδια ζάλης.(20,21)

Ηλικιωμένα και ευπαθή κυρίως άτομα ή και άτομα με χρόνιες παθήσεις διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μειωμένης συνείδησης κατά τη διαχείριση των συμπτωμάτων στην οξεία φάση της λοίμωξης και αυτά τα άτομα όταν προσβληθούν από την νόσο COVID-19 είναι πιθανόν να εμφανίσουν εγκεφαλοπάθεια και σύγχυση. Επίσης σε μελέτη βρέθηκε ότι σε ποσοστό 9% των ασθενών η αναφερομένη σύγχυση αποτελούσε αρνητικό προγνωστικό δείκτη. Επιπλέον η σύγχυση ή μειωμένη συνείδηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενδοκρανιακών αιμορραγιών.

Πρόσφατα αναφέρεται στη βιβλιογραφία περιστατικό ασθενούς COVID-19 από τον Ιράν με διάχυτη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Αυτό έθεσε το ερώτημα εάν η δυσλειτουργία στους υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (angiotensin II) που εκφράζεται σε ενδοθηλιακά εγκεφαλοαγγειακά κύτταρα του εγκεφάλου θα μπορούσε να συσχετίσει τη νόσος του COVID-19 με τη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intracerebral hemorrhage-ICH) και τέθηκε η υπόθεση ότι η δυσλειτουργία των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II λόγω της εισβολής του ιού SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση νερού και νατρίου με αποτέλεσμα τη ρήξη του αρτηριακού τοιχώματος.(22,23)

Οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις είναι από τις πιο συχνές συν-νοσηρότητες σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Επιπλέον ιογενείς λοιμώξεις όπως η νόσος του COVID-19 μπορεί να προκαλέσουν Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια όπως Οξύ Ισχαιμικό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη ρύθμιση των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών από φλεγμονώδη διαμεσολαβητές και διαταραχές του συστήματος πήξης. Παρόμοια διαταραχή του συστήματος πήξης στους νοσούντες με Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο Μέσης Ανατολής αναφέρεται και στους ασθενείς με COVID-19.Μερικοί ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19, έχουν σημαντική προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβων. (23–26)

Αρκετές περιπτώσεις παροδικών γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Για όλες αυτές οι περιπτώσεις αναφέρεται ότι οι ασθενείς δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό επιληπτικών κρίσεων καθώς επίσης ούτε οικογενειακό ιστορικό. Διάφορες υποθέσεις προτείνονται για τη αιτιολόγηση της επιληψίας στη νόσο του COVID-19 που περιλαμβάνουν την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκίνων, παράγοντας νέκρωσης όγκων και ο παράγοντας απελευθέρωσης αποικίας των κοκκιοκυττάρων προκαλώντας έτσι νευρωνική υπερεγερτικότητα μέσω της ενεργοποίησης των γλουταμινικών υποδοχέων που οδηγούν σε επιληπτικές κρίσεις. Αφετέρου άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να οφείλονται στην εγκεφαλίτιδα και στην εισβολή του ιού στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ωστόσο είναι αμφιλεγόμενο εάν ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί ή όχι να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι οι επιληπτικές κρίσεις, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να σχετίζεται με την ανεπιθύμητη αντίδραση αντιών φαρμάκων (λοπιναβίρη / ριτοναβίρη και ριμπαβιρίνη). (23,27–30)

Η Οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια είναι σπάνια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές, συμμετρικές περιοχές οιδήματος στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα λόγω ανεξέλεγκτης απελευθέρωσης κυτοκίνων κατά τη διάρκεια μίας εμπύρετου λοίμωξης όπως η γρίπη. Πρόσφατα μια τέτοια περίπτωση αναφέρεται σε ασθενή με νόσο COVID-19. (31).

Περιορισμένα κρούσματα αταξίας αναφέρονται σε ασθενείς με νόσο COVID-19. (32)

1.2.3 Συμπτώματα που σχετίζονται με το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Το περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να είναι ένας επιπλέον στόχος του ιού SARS-CoV-2, με πλέον χαρακτηριστικό και συχνό σύμπτωμα την ανοσμία/υποσμία υπογευσία ή και αγευσία, η οποία συναντάται έως και στο 80% των ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αδυναμία και μυαλγίες, έως και εμφάνιση ραβδομυόλυσης από την προσβολή των σκελετικών μυών. Ένας επιπλέον μηχανισμός προσβολής του νευρικού συστήματος αποτελεί η ανοσολογικής αρχής εμφάνιση μετά-λοιμωδών συνδρόμων μετά από νόσο COVID-19. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η οξεία πολυρριζονευροπάθεια (Guillain-Barre σύνδρομο) με τις διάφορες παραλλαγές, η οξεία αιμορραγική νεκρωτική εγκεφαλίτιδα και η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα. (23)

Η ανοσμία είναι από τις πιο συχνές εκδηλώσεις του SARS-CoV-2 που έχουν αναφερθεί και σε προηγούμενους κορονοϊούς. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται κυρίως αιφνίδια και συνήθως με ρινικά συμπτώματα όπως ρινική απόφραξη και αυξημένες ρινικές εκκρίσεις. Ανοσμία και η αγευσία, συνήθως παρουσιάζονται συνήθως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή αποτελούν τα αρχικά και μοναδικά συμπτώματα της νόσου στα πρώτα στάδια. Οι περισσότεροι ασθενείς σταδιακά αποκτούν την αίσθηση της γεύσης και της όσφρησης μετά τη λοίμωξη του SARS-CoV-2. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί της ανοσμίας λόγω του ιού δεν είναι ακόμα σαφείς, προτείνονται κάποιες υποθέσεις. Σε μελέτη με ζωικά μοντέλα προτείνεται ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να εξαπλωθεί στο εγκέφαλο μέσω οσφρητικών οδών να εισβάλλει την ακεραιότητα του οσφρητικού νευροεπιθηλίου μέσω της έκφρασης του ACE 2⁴ και της TMPRSS2⁵ σε συνεχή κύτταρα. Παρόλο αυτά ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ανοσμία οφείλεται σε φλεγμονή των οσφρητικών νευρών παρά σε βλάβη στη δομή των υποδοχέων. (23,33,34)

1.2.4 Στάδια NeuroCovid από την ανοσμία μέχρι την εγκεφαλοπάθεια

Με βάση την ανάλυση των μηχανισμών παθολοφυσιολογίας που εμπλέκονται στις νευρολογικές εκδηλώσεις του SARS-CoV-2 οι Fotuhi και οι συνεργάτες του (2020) προτείνουν ένα πλαίσιο «NeuroCovid staging». (35)

Neurocovid- Στάδιο: Η εξάπλωση του SARS-CoV-2 σε σύνδεση με τους ACE 2 υποδοχείς περιορίζεται στα ρινικά και γευστικά επιθηλιακά κύτταρα. Η καταιγίδα κυτοκίνης που ενεργοποιείται παραμένει χαμηλή και ελεγχόμενη. Οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν διαταραχές όσφρησης και γεύσης και συχνά ανακάμπτουν χωρίς παρεμβάσεις. Neurocovid- Στάδιο II: Ο ιός SARS-CoV-2 ενεργοποιεί μια ισχυρή ανοσοαποκρίση με υψηλά επίπεδα κυτοκίνων που αυξάνουν τα επίπεδα των Φερριτίνη, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive protein-CRP) και των Δ-Διμερών

⁴ Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2

⁵ Transmembrane Protease Serine 2

(D-Dimers).Η υπερπηκτική κατάσταση που προκύπτει ενεργοποιεί το σχηματισμό θρόμβων του αίματος και έτσι μπορεί να προκληθούν Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια λόγω αρτηριακής απόφραξης ή λόγω φλεβικής θρόμβωσης. Η αυξημένη ανοσοαποκρίση προκαλεί αγγειίτιδα και επιπρόσθετα «Μοριακή Μίμηση» που βλάπτει κρανιακά νεύρα ,περιφερικά νεύρα ή και μύες. Neurocovid- Στάδιο III: Η καταιγίδα κυτοκίνης λόγω του SARS-CoV-2 καταστρέφει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οδηγεί σε διήθηση φλεγμονωδών παραγόντων συστατικών του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ιογενών σωματιδίων στο περιβάλλον του εγκεφάλου. Το εγκεφαλικό οίδημα και βλάβη που προκύπτει οδηγεί σε μια οξεία κατάσταση διαταραγμένης σύγχυσης -παραλήρημα (delirium), εγκεφαλοπάθεια ή και επιληπτικές κρίσεις. Υψηλό ιικό φορτίο καταλαμβάνει μεγαλύτερο μέρος του υποδοχέα ACE 2 και αυξάνονται τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II. Η υποκύπτουσα αγγειακή περιφερική αντίσταση και η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

1.3 Νευροψυχολογικά ευρήματα σε ασθενείς με Covid-19

Αν και πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού επηρεάζονται από τους κορονοϊούς, το αναπνευστικό σύστημα είναι αυτό που βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Πρόσφατα μια μικρή μελέτη έχει αναδείξει ότι το 70% των ασθενών με νόσο COVID-19 που εισάγονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας , χρήζουν μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και όλοι ανέπτυξαν Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress-ARDS) εντός τριών ημερών. Η υποξεία, μια κοινή αιτία των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων που παρατηρήθηκε στο Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας, συσχετίζεται με ευρήματα εγκεφαλικής ατροφίας και κοιλιακής διόγκωσης και τη διάρκεια υποξείας να σχετίζεται με τις επιδόσεις των ασθενών κατά το εξιτήριο τους σε δοκιμασίες προσοχής, λεκτικής μνήμης και επιτελικών λειτουργιών. Ωστόσο το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας μπορεί να περιλαμβάνει φλεγμονώδεις αντιδράσεις καθώς επίσης ισχαιμία και αναιμία που οδηγούν σε καρδιαγγειακή και ηπατική ανεπάρκεια. (36–40)

Ένας τέτοιος καταρράκτης νευρολογικών και βιοφυσιολογικών συμβάντων μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την νευρολογική βλάβη κατά την οξεία φάση και να ενισχύσει τη χρόνια γνωστική δυσλειτουργία. Σε προηγούμενες νευροψυχολογικές μελέτες μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων σε ενήλικες ασθενείς που χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία για πολλαπλές αιτίες, παρατηρήθηκαν διαταραχές στις διεργασίες προσοχής, λεκτικής μνήμης, λεκτικής ευχέρειας, νοητική ταχύτητας επεξεργασίας και επιτελικών λειτουργιών στο 78% των ασθενών ένα χρόνο μετά το εξιτήριο τους από τη ιατρική δομή περίθαλψης ενώ στους μισούς περίπου ασθενείς, οι γνωστικές διαταραχές παρατηρήθηκαν έως και δύο έτη μετά. Άλλες πάλι μελέτες παρατήρησαν ότι τα αυτοαναφερόμενα προβλήματα μνήμης εμφανίζονται έως και πέντε έτη μετά την αρχική διάγνωση του Οξύ Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας, επηρεάζοντας σημαντικά την

καθημερινή λειτουργικότητα των ατόμων ιδίως όσο αφορά τη συνεπή λήψη φαρμακευτικής αγωγής και την συνεπή προσέλευση τους ως προς τον χρόνο, στις προγραμματισμένες ιατρικές τους επισκέψεις .(37,41)

Επιπρόσθετα η γνωστική εξασθένηση είναι γνωστή για ένα μέρος του πληθυσμού που εισήχθη στη μονάδα εντατικής θεραπείας . Σε βιβλιογραφική συστηματική ανασκόπηση των Wolters και των συνεργατών του (2013) αναφέρεται ότι ο Επιπολασμός της γνωστικής εξασθένησης των ασθενών κυμαίνεται σε ποσοστό μεταξύ 4-62% και μελετήθηκε για διάστημα 2 -156 μηνών. Η πλειονότητα των μελετών έχουν εντοπίσει ότι η κλίμακα σοβαρότητας και η διάρκεια της θεραπείας συσχετίζονται με τη διάρκεια των γνωστικών ελλειμμάτων. Μαζί αυτά τα ευρήματα δείχνουν τα διαρκή γνωστικά ελλείμματα είναι πιθανό να εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα που νόσησαν με σοβαρά συμπτώματα της νόσου COVID-19 και χωρίς καμία προφανή νευρολογική συμπτωματολογία κατά οξεία φάση της νόσου . (42)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συννοσηρότητες των ατόμων με Covid-19 με υποκείμενες νευρολογικές διαταραχές/παθήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ποιο σοβαρές μορφές της υποκείμενης νόσου. Ένα τέτοιο μοτίβο θα μπορούσε να ισχύει άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της ανάρρωσης . (43)

Πάρα τη αυξανόμενη βιβλιογραφία μόνο ένα μικρός αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί με τη χρήση επίσημων νευροψυχολογικών εργαλείων σε ασθενείς μετά την ανάρρωση από τη νόσο του COVID-19. Οι Zhou και οι συνεργάτες του (2020) συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους δοκιμασίες γνωστικών λειτουργιών όπως τη δοκιμασία οπτικονοητικής ιχνηλάτησης (Trail Making Test), τη δοκιμασία σειροθέτησης ψηφίων (Digit Span Test),δοκιμασία συνεχούς απόδοσης(Continuous Performance Test) και δοκιμασία κωδικοποίησης Συμβόλων(Sign Coding Test).Στη παραπάνω μελέτη μόνο η δοκιμασία συνεχούς επίδοσης συσχετίστηκε με τη επίδραση της νόσου COVID-19. Συγκεκριμένα οι ασθενείς που είχαν αναρρώσει από COVID-19 σημείωσαν περισσότερα λάθη παράλειψης και μικρότερο αριθμό σωστών απαντήσεων συγκριτικά με τη ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γνωστικές διαταραχές είναι πιθανές σε ασθενείς μετά τη νόσο COVID-19 αν και δε χορήγησαν πλήρη συστοιχία δοκιμασιών νευροψυχολογικής αξιολόγησης και δε συμπεριέλαβαν δοκιμασίες για τα γνωστικά πεδία της μάθησης και μνήμης.(44)

Με βάση το μοντέλο των τριών σταδίων του NeuroCovid προτείνεται ένα μοντέλο τριών κατευθύνσεων γνωστικής λειτουργίας μετά τη λοίμωξη της Νόσου COVID-19, το μοντέλο Cognitive-Covid. Σε αντίθεση με το μοντέλο των Fotuhi και των συνεργατών του, το μοντέλο των Douglas και των συνεργατών του επικεντρώνεται σε γνωστικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα που συνδέονται είτε με πρωτογενή είτε με δευτερογενή επιδράσεις της νόσου στο εγκέφαλο. Εκτός από αυτές τις επιδράσεις, τα άτομα με COVID-19 είναι πιθανό να εμφανίσουν νέες ή

επιδεινωμένες ψυχιατρικές παθήσεις που δεν οφείλονται σε νευρολογικές αιτίες αλλά σχετίζονται με την εμπειρία της απειλητικής για της ζωή, ασθένεια όπως η νόσος COVID-19. (35,45)

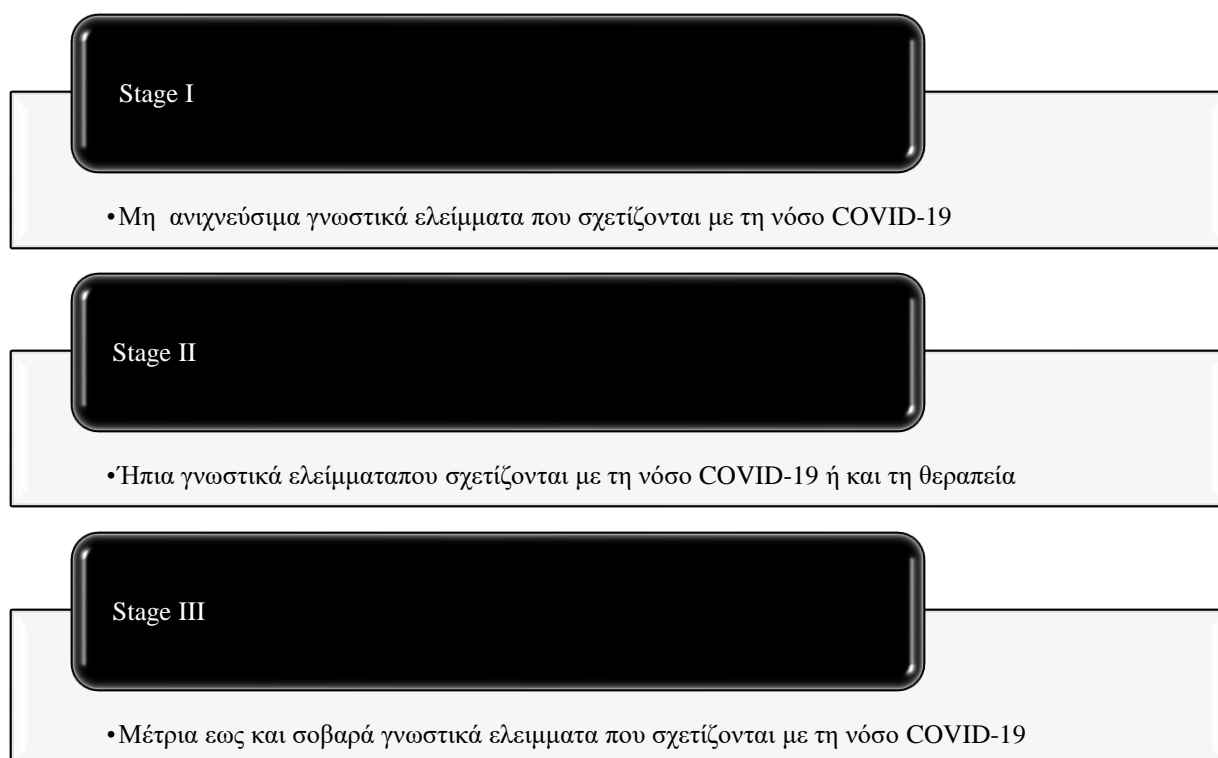
Τύποι των ψυχολογικών προβλημάτων μπορεί να υπάρξουν και στα τρία στάδια και θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Τα τρία προτεινόμενα στάδια είναι:

Στάδιο I – Μη ανιχνεύσιμα γνωστικά ελλείμματα σχετιζόμενα με τη νόσο COVID-19. Περιλαμβάνει τα περισσότερα άτομα του πληθυσμού με επιβεβαιωμένο (ή αδιευκρίνιστο) ιστορικό της νόσου. Σε αυτό το στάδιο ο Νευροψυχολογικός έλεγχος μπορεί να γίνει για δύο λόγους: Α. Άλλοι νευρολογικοί παράγοντες που δεν σχετίζονται τη νόσου του COVID-19 προκαλούν γνωστική δυσλειτουργία. Αυτό σημαίνει τα άτομα μπορεί να έχουν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα που δεν συσχετίζονται όμως με τη νόσου του COVID-19. Στην περίπτωση ο Νευροψυχολογικός έλεγχος είναι σημαντικός για τη διευκρίνιση της διαφορικής διάγνωσης και Β. Άτομα με ήπια ή ασυμπτωματική νόσο του COVID-19 μπορεί να αποδίδουν εσφαλμένα την γνωστική δυσλειτουργία στη νόσο ή να έχουν άλλα εξωτερικά κίνητρα. Αυτή υπόθεση βασίζεται στην εμπειρία των Νευροψυχολόγων από άτομα με ήπια εγκεφαλική βλάβη ή τραυματισμό. Σ' αυτή την περίπτωση, συνιστάται οι δοκιμές εγκυρότητας απόδοσης (performance validity tests), κλινική συνέντευξη συμπεριλαμβανομένων πηγών ασφαλείας και συστοιχίες αξιολόγησης προσωπικότητας με κλίμακες εγκυρότητας.

Στάδιο II - Ήπια γνωστικά ελλείμματα που συσχετίζονται με τη νόσο COVID-19 ή και τη θεραπεία. Αυτό το στάδιο περιλαμβάνει άτομα με COVID-19 που είχαν νοσηλευτεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή δέχθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα αναπνευστική υποστήριξη και αντιμετωπίζουν ήπια γνωστικά ελλείμματα αλλά είναι σε θέση να διεκπαιρώνουν τις περισσότερες ή και όλες τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Για παράδειγμα αυτά τα άτομα είναι πιθανόν να έχουν επιστρέψει στη εργασία τους μετά τη νόσο αλλά δέχονται σχόλια μείωσης εργασιακής απόδοσης.

Στάδιο III - Μέτρια έως και σοβαρά γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19. Αυτό το στάδιο περιλαμβάνει άτομα με σοβαρά γνωστική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη νόσο COVID-19 και με σχετικές επιπλοκές της, όπως υποξεία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κ.α. Αυτά τα άτομα έχουν σοβαρές δυσκολίες και τίθεται σε κίνδυνο η ανεξαρτησία τους σε σύνθετες αλλά και σε Καθημερινές Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής ενώ είναι σχετικά αδύνατο να μπορούν να επιστρέψουν στην εργασία τους.

Έτσι με αυτό τον τρόπο συνδυαστικά το νευροβιολογικό μοντέλο και το γνωστικό του COVID-19 μπορεί να παρέχουν ένα πλαίσιο προσαρμογής των γνωστικών προφίλ που παρατηρούνται στους επιζώντες από τη νόσο.(βλ. Σχήμα1.3)



Το άγχος, η κατάθλιψη και το Σύνδρομο του Μετατραυματικού Στρες (Post Traumatic Stress Syndrome) είναι επίσης συχνό σε ασθενείς με Οξύ Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας και μπορεί να συμβάλλει στην γνωστική δυσλειτουργία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα γνωστικά ελλείμματα εμφανίζονται και ανεξάρτητα από τα ψυχιατρικά ενώ φαίνεται να συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης. (46)

Οι επιπτώσεις επίσης στην Ψυχική υγεία της νόσου COVID-19 μπορεί να είναι μεγάλες με βάση τη γνώση που προέρχεται από τις προγενέστερες πανδημίες όπως και τη βιβλιογραφία για την ανάκαμψη μετά από επικίνδυνη ασθένεια. Οι Richie και οι συνεργάτες του αναφέρουν σχετική έρευνα σχετικά με τη ψυχολογική δυσφορία στο Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο και στο αναπνευστικό Σύνδρομο Μέσης Ανατολής αναγνωρίζοντας ότι το 70% των ατόμων με επιβεβαιωμένο Αναπνευστικό Σύνδρομο Μέσης Ανατολής εμφάνισαν κλινικά ψυχιατρικά συμπτώματα όπως ψύχωση και ψευδαισθήσεις κατά την εισαγωγή τους στα νοσηλευτικά ιδρύματα. Επίσης σε μελέτη 90 ατόμων, νοσούντων από Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS) το 59% διαγνώστηκε με ψυχιατρική διαταραχή η οποία επέμεινε στο ένα τρίτο των περιπτώσεων μετά την νόσηση. (5)

Η Ψυχολογική Εταιρεία Μεγάλης Βρετανίας (British Psychological Society) σε αναφορά της, έχει τονίσει τις συνεχιζόμενες δυσκολίες διάθεσης, άγχος και κόπωσης που πιθανό μπορεί να βιώνουν άτομα που νόσησαν με ήπια συμπτώματα της νόσου COVID-19 που νοσηλευτήκαν και δεν χρειάστηκαν εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. (47)

Είναι γενικά αποδεκτό από τις παραπάνω αναφορές, ότι πολλοί επιζώντες του COVID-19 θα είναι πιθανό να χρειαστούν νευροψυχολογική εκτίμηση και αποκάσταση. Η Βρετανική Εταιρεία Ιατρικής Αποκατάστασης τονίζει ότι η αποκατάσταση σε αυτούς του ασθενείς θα αποτελέσει μία μεγάλη πρόκληση για τις δομές της Αποκατάστασης, καθώς επίσης η ενδελεχής έρευνα και μελέτη των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν αυτοί οι νοσούντες βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα θα καθορίσει και τις κατάλληλες υπηρεσίες που θα προσφερθούν.(42)

1.4 Σκοπός

Στα αρχικά στάδια της πανδημίας στο επίκεντρο των περισσότερων παρεμβάσεων ήταν η θεραπεία για τις απειλητικές συνέπειες της ζωής της νόσου Covid-19 όπως πνευμονική εμβολή, το Σύνδρομο Οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια ,παράλυση και κόμα. Ωστόσο είναι πολύ πιθανό η καταγίδα κυτοκίνων, τα Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια, η βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τα υψηλά επίπεδα φλεγμονής στο εγέφαλο να προκαλέσουν μακροχρόνιες νευροψυχιατρικές συνέπειες καθώς και γνωστική εξασθένηση. Έτσι τα επόμενα χρόνια, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο μπορεί να έρθουν αντιμέτωπα να με ένα κύμα ασθενών που πιθανότητα θα παρουσιάζει κατάθλιψη, Διαταραχή Μετραυματικού Στρες ,άγχος, ψυχωσική συνδρομή και γνωστική έκπτωση.

Σημαντικό ζήτημα παραμένει ο πιθανός αντίκτυπος των γνωστικών ελλειμμάτων των ασθενών με COVID-19 μετά την ανάρρωση τους. Επιτελική δυσλειτουργία, ελλείμματα μνήμης και τα ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα των ατόμων να συμμορφωθούν με τα πρωτόκολλα θεραπείας ,τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και των πιθανών τροποποιήσεων στο τρόπο ζωής τους. Ως εκ τούτου τα άτομα που εμπλέκονται στη φροντίδα των ασθενών που αναρρώνουν από τη νόσο του COVID-19 θα πρέπει να παραμένουν ενήμερα για τις σχετικές γνωστικές προκλήσεις για να ελαχιστοποιήσουν τις πιθανές αρνητικές συνέπειες. Οι πάροχοι φροντίδας και τα μέλη της οικογένειας πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν περαιτέρω ψυχοκοινωνικές συνέπειες όπως συμπτώματα διαταραχών διάθεσης (κατάθλιψη),διαταραχές ύπνου, απομόνωση, μοναξιά και ο κοινωνικός στιγματισμός που ενδέχεται να περιπλέξουν την ανάκαμψη από τη νόσο COVID-19.Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που διατηρούν ή όχι τη αυτοενημερότητα της γνωστικής εξασθένησης. Η νευροψυχολογική αξιολόγηση είναι κρίσιμο εργαλείο στη φροντίδα των επιζώντων της νόσου COVID-19. (42,45)

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τις γλωσσικές και Νευρογνωστικές (νευροψυχολογικές) επιπτώσεις Ελλήνων ασθενών που έχουν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 με την χρήση μιας περιεκτικής συστοιχίας γνωστικών και γλωσσικών δοκιμασιών που έχουν προσαρμοστεί στην Ελλάδα και διαθέτουν κανονιστικά δεδομένα. Ειδικότερα, εκτιμήθηκαν τα πεδία της λεκτικής επεισοδιακής και οπτικής μνήμης,

επιτελική λειτουργία, κατονομασία, λεκτική ευχέρεια, προσοχή και νοητική ταχύτητα επεξεργασίας και οι επιδόσεις συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου (άτομα υγιή-φυσιολογικά) εξισωμένη με την κλινική ομάδα ως προς διάφορες δημογραφικές μεταβλητές. Περαιτέρω διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της επίδοσης στις νευροψυχολογικές και γλωσσικές δοκιμασίες της κλινικής ομάδας με τους δείκτες φλεγμονής (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη - CRP) και των υποπροϊόντων του ινοδυσλωτικού συστήματος όπως τα Δ-Διμερή (D-Dimers) και καρδιακών βιοδεικτών όπως Τροπονίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Διαδικασία

Η επιλογή του δείγματος και η χορήγηση των δοκιμασιών της παρούσας μελέτης διεξήχθη από το μήνα Φεβρουάριο του 2021 μέχρι και τον μήνα Απρίλιο του ίδιου έτους.

Η χορήγηση των νευροψυχολογικών-γλωσσικών δοκιμασιών πραγματοποιήθηκε σε έντυπη μορφή (paper and pencil testing) και η διαδικασία ήταν αυστηρά ατομική. Η διεξαγωγή της χορήγησης των δοκιμασιών, πραγματοποιήθηκε σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο στην Κλινική Αποκατάστασης Κακώσεων Νωτιαίου Μυελού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών τηρώντας όλα τα προβλεπόμενα μέτρα ατομικής προστασίας και δημοσίας υγείας.

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης, το δικαίωμα διακοπής της διαδικασίας εάν το επιθυμούν και υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχής τους. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας και Ηθικής Δεοντολογίας, του Επιστημονικού και Διοικητικού Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών. Η διεξαγωγή της έρευνας δεν επιβάρυνε οικονομικά το φορέα (ΠΓΝΠ)⁶ έγινε σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής (Good Clinical Practice).

Κατά τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων της έρευνας διασφαλίστηκε πλήρως η ανωνυμία των συμμετεχόντων και η εμπιστευτικότητα των καταγραφόμενων δεδομένων, τα οποία διατηρήθηκαν μέχρι τη ολοκλήρωση της επεξεργασίας και της ανάλυσης τους και ακολούθως θα καταστράφηκαν.

2.2 Δείγμα

Στη μελέτη συμμετείχαν δυο ομάδες ατόμων, αποτελούμενες από 56 συνολικά άτομα, διαχωρισμένα στη κλινική ομάδα ασθενών με COVID -19 (N=30) και σε ομάδα 26 υγιών ατόμων. Η ομάδα των ασθενών με COVID περιελάμβανε 30 άτομα που είχαν αναρρώσει από τη νόσο ενώ στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν 26 υγιείς εθελοντές ,εξισωμένοι ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες με την κλινική ομάδα . Η ομάδα ασθενών που είχαν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 αποτελούνταν από 18 άντρες και 12 γυναίκες ηλικίας από 30 έως 60 ετών με μέσο όρο ηλικία τα 46,33 έτη (mean age = 46,33) και το 40% αυτών ήταν γυναίκες. Η σοβαρότητα της νόσου COVID-19 ήταν μέτρια⁷ για 14 ασθενείς ενώ για τους υπόλοιποι 16

⁶ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

⁷ Ενήλικας με κλινικά συμπτώματα πνευμονίας (πυρετός, βήχας, δύσπνοια ή ταχύπνοια) αλλά δεν υπάρχουν σημάδια σοβαρής πνευμονίας και SpO₂≥90 σε ατμόσφαιρα δωματίου. Απαιτείται κλινική συνεκτίμηση για καθορισμό της σοβαρότητας.

ασθενείς ήταν σοβαρή⁸. Στην ομάδα ασθενών δεν καταγράφηκε καμία νευρολογική συμπτωματολογία. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 νοσηλεύτηκαν τουλάχιστον για 3 ημέρες ή και περισσότερο στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών (Κλινικές COVID) και στη διάρκεια αυτή ακολουθήσαν φαρμακευτική αγωγή και οξυγονοθεραπεία με μάσκα Venturi.Ενώ στους ασθενείς με ήπια νόσο COVID-19 συστήθηκε κατ' οίκον περιορισμό με φαρμακευτική αγωγή και επαναξιολόγηση σε επιδείνωση συμπτωμάτων. Έξι από τους δεκατέσσερις ασθενείς με κλίμακα σοβαρότητας της νόσου COVID-19 μέτρια, προέρχονται από το Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης.

Κανένας από την ομάδα ασθενών δεν νοσηλεύτηκε σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Τα κριτήρια για την Ταξινόμηση της Σοβαρότητας της νόσου(48) ήταν κλινικά και πραγματοποιήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής και των Κλινικών COVID του Π.Γ.Ν.Πατρών⁹ και του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Τα άτομα της ομάδας ασθενών με COVID προσήλθαν για να αξιολογηθούν με τις νευροψυχολογικές-γλωσσικές δοκιμασίες τουλάχιστον 30 μέρες μετά τη αποδρομή της νόσου και όχι περισσότερο από 90 μέρες. Την ημέρα που τους χορηγήθηκαν οι δοκιμασίες, όλοι οι συμμετέχοντες της ομάδας COVID-19 ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων από τη νόσο, δεν λάμβαναν καμιά φαρμακευτική αγωγή και είχαν 2 αρνητικά διαγνωστικά τεστ νουκλεϊκού οξέος για την ανίχνευση του ιού SARS-CoV- 2¹⁰.

Ένα σύντομο ερωτηματολόγιο δημιουργήθηκε και για τις δύο ομάδες συμμετεχόντων για να γίνει η καταγραφή των δημογραφικών παραγόντων και του προ νοσηρού ιστορικού πιθανών αυτό-αναφερόμενων γνωστικών, γλωσσικών ή και μαθησιακών δυσκολιών.(49)

Κανένας συμμετέχων δεν ανέφερε προνοσηρά δυσκολίες σε γνωστικούς τομείς και όλοι είχαν ελεύθερο ατομικό ιστορικό μαθησιακών διαταραχών. Τέσσερις ασθενείς πλήρως αναρρωμένοι με σοβαρά νόσο COVID-19, την ημέρα που προσήλθαν για τη χορήγηση των δοκιμασιών ανέφεραν δυσκολίες στη συγκέντρωση και στη νοητική ταχύτητα μετά τη νόσο και ένας ακόμα ασθενής με σοβαρά νόσο COVID-19 ανέφερε μείωση επίδοσης στην εργασία του.

Η διάθεση των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς για τη Βαρύτητα της Κατάθλιψης (BDI-FS¹¹) και η Γενική Νοητική Κατάσταση, με τη Σύντομη Κλίμακα Νοητικής Εξέτασης (MMSE¹²). Την ημέρα χορήγησης των δοκιμασιών όλα τα άτομα της ομάδας με νόσο COVID-19, είχαν αναρρώσει πλήρως και είχαν επιστρέψει στην εργασία τους ή ανέφεραν

⁸ Ενήλικας με κλινικά συμπτώματα πνευμονίας (πυρετός, βήχας, δύσπνοια ή ταχύπνοια) συν ένα από τα υπόλοιπα: i. αναπνευστικός ρυθμός 30 αναπνοές /λεπτό και ii. SpO2<90 σε ατμόσφαιρα δωματίου. Απαιτείται κλινική συνεκτίμηση για καθορισμό της σοβαρότητας

⁹ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

¹⁰ Αντίστροφη μεταγραφή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης RT-PCR

¹¹ Σύντομο Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς για την Κατάθλιψη Beck Depression Inventory -Fast Screen

¹² Mini Mental Examination Scale

ότι ήταν πλήρως λειτουργικά .Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

i.Το καθιερωμένο διαγνωστικό πρότυπο της νόσου με τουλάχιστον δυο αρνητικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες νουκλεϊκού οξέος για την ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2 (αντίστροφη μεταγραφή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης RT-PCR) ή και αποδρομή τουλάχιστον 30 ημερών από τη νόσο ii.Να μην έχουν εισαχθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας και να μην έχουν δεχθεί μηχανική αναπνευστική υποστήριξη iii.να μην έχει επέλθει μεγαλύτερο διάστημα 90 ημερών από την αποδρομή της νόσου.

Αξιολογήθηκαν επίσης με τις ίδιες νευροψυχολογικές -γλωσσικές δοκιμασίες και τα 26 υγιή άτομα εξισωμένα ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Τα γενικά κριτήρια αποκλεισμού και για τις δύο ομάδες συμπεριλάμβαναν τα εξής:

- i.** Να έχουν επίδοση στη Σύντομη Δοκιμασία Νοητικής Εξέτασης ≥ 27 (50,49)
- ii.** Να μην πάσχουν από Διαταραχές διάθεσης, Μείζονα Ψυχοπαθολογία (ψυχωτικές διαταραχές, διπολική διαταραχή κ.α)
- iii.** Να μην έχουν ιστορικό νευρολογικών νοσημάτων που μπορούν να επηρεάσουν τη Νευρογνωστική λειτουργία (Πολλαπλή Σκλήρυνση, Νόσου Πάρκινσον, Επιληψία, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Αφασική Συνδρομή ,Απραξία, Αγνωσία, Εγκεφαλική βλάβη ή Τραυματισμό κ.α)
- iv.** Να μην πάσχουν από Μείζονα Νευρογνωστική Διαταραχή (51)
- v.** Να μην λαμβάνουν τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή για θεραπεία ψυχιατρικών ασθενειών όπως η λήψη αντιψυχωσικών, αντικαταθλιπτικών, σταθεροποιητών της διάθεσης, αντιεπιληπτικών, βενζοδιαζεπινών ή και λοιπών φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν την επίδοση στις Νευρογνωστικές και Γλωσσικές δοκιμασίες
- vi.** Να μην αντιμετωπίζουν σοβαρές ασθένειες που επιφέρουν σωματικούς περιορισμούς ή και αναπηρία με αποτέλεσμα να επηρεάσουν τη συμμετοχή του ατόμου στην Νευρογνωστική εκτίμηση
- vii.** Να μην υπάρχει ιστορικό χρήσης ή και εξάρτησης ναρκωτικών ουσιών ή και αλκοόλ
- viii.** Να έχουν φυσιολογική οπτική οξύτητα και ακοή ή να έχουν διορθωμένη όραση και ακοή
- ix.** Να μην υπάρχει ή κύηση ή περίοδος θηλασμού
- x.** Να μην υφίσταται αναλφαβητισμός
- xi.** Να είναι φυσικοί ομιλητές της Ελληνικής γλώσσας
- xii.** Να μπορούν συμμετέχουν στη διαδικασία της αξιολόγησης

2.3 Συλλογή ορού αίματος -Εργαστηριακές Εξετάσεις

Για την ομάδα ασθενών με COVID-19, αναδρομικά είχε ληφθεί δείγμα (την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο) ορού Φλεβικού αίματος από τους θεράποντες Ιατρούς της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΠ¹³. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3500στροφές/λεπτό για 15 λεπτά, συλλογή του υπερκείμενου, αποθήκευση του πλάσματος και στάλθηκαν για εργαστηριακή ανάλυση. Οι τιμές που καταγράφηκαν αφορούν τη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων, CRP¹⁴, Τροπονίνης και D-Dimers¹⁵.

2.4 Νευροψυχολογικές- Γλωσσικές δοκιμασίες

Για την παρούσα μελέτη έχουν επιλεγθεί μια σειρά δοκιμασιών για την εκτίμηση της νευροψυχολογικής και γλωσσικής λειτουργίας που είναι σταθμισμένα στον Ελληνικό πληθυσμό και εκτιμούν γνωστικά πεδία όπως την γλώσσα, την προσοχή, την μνήμη, την επιτελική λειτουργία, τη νοητική ταχύτητα και τις ικανότητες αντίληψης (βλ. Παράρτημα 2). Η διάρκεια χορήγησης των δοκιμασιών συνολικά δεν υπερέβη τα 35 λεπτά για το κάθε συμμετέχοντα και πραγματοποιήθηκε υπό την επιστημονική και κλινική επίβλεψη Κλινικού Νευροψυχολόγου και εκπαιδευμένου Λογοθεραπευτή για τις γλωσσικές δοκιμασίες. Η σειρά χορήγησης των δοκιμασιών ήταν συγκεκριμένη και ίδια για όλους του συμμετέχοντες όπως προβλέπεται βάσει των οδηγιών χορήγησής τους. Σε όλες τις δοκιμασίες δόθηκε παράδειγμα- ερέθισμα εξοικείωσης (απαιτείται επιτυχής απόκριση για την έναρξη της δοκιμασίας) για να αποφύγουμε τυχόν λάθη λόγω αδυναμίας κατανόησης ή παρερμηνείας των οδηγιών. Παρακάτω γίνεται αναφορά στις δοκιμασίες νευροψυχολογικής-γλωσσικής εκτίμησης και στα ερωτηματολόγια εκτίμησης που χρησιμοποιήθηκαν με τη σειρά που χορηγήθηκαν στους συμμετέχοντες.

2.4.1 Σύντομη Κλίμακα Νοητικής Εξέτασης (Mini Mental Examination Scale)

Η Σύντομη Κλίμακα Νοητικής Εξέτασης αποτελείται από 30 λήμματα τα οποία αξιολογούν τον προσανατολισμό στον χώρο και τον χρόνο, την εγχάραξη και ανάκληση πληροφοριών, τη συγκέντρωση και προσοχή, την εκτέλεση γραπτών και προφορικών εντολών, την αφαιρετική ικανότητα, τη χρήση λόγου (προφορικού και γραπτού) και την κατασκευαστική ικανότητα. Η υψηλότερη επίδοση καταδεικνύει καλύτερη νοητική λειτουργικότητα. Η χορήγηση της δοκιμασίας διαρκεί από 5 έως και 10 λεπτά και με αυτόν τον τρόπο ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης κόπωσης και προβλήματα στη συγκέντρωση και την προσοχή. Στη παρούσα μελέτη χορηγήθηκε για τη εξαίρεση συμμετεχόντων με πιθανή Μείζονα Νευρογνωστική Διαταραχή. Τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν επίδοση ≥ 27 . (50,52)

¹³ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

¹⁴ C- αντιδρώσα πρωτεΐνη - CRP

¹⁵ υποπροϊόντων του ινοδωλωτικού συστήματος, τα Δ-Διμερή

2.4.2 Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς για την Βαρύτητα της Κατάθλιψης Beck Depression Inventory -Fast screen (BDI)

Δόθηκε το σύντομο ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς Beck Depression Inventory II με 7 ερωτήσεις για τη μέτρηση της βαρύτητας της κατάθλιψης. Οι συμμετέχοντες με βαθμολογία > 3 εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. (53)

2.4.3 Δοκιμασία Ακουστικής - Λεκτικής Μάθησης του Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Η δοκιμασία μάθησης καταλόγου λέξεων πολλαπλών δοκιμών, επιδέχεται ανάλυση της μάθησης και της διατήρησης χρησιμοποιώντας μια παρουσίαση πέντε προσπαθειών, ενός καταλόγου δεκαπέντε λέξεων (κατάλογος Α), μια μονή παρουσίαση ενός καταλόγου ως παρεμβολή (κατάλογος Β), δύο προσπάθειες ανάκλησης μια άμεση και μια μετά την παρεμβολή-καθυστερημένη. Στην πρώτη προσπάθεια(I) καταγράφηκε το άμεσο λεκτικό πεδίο σε συνθήκες υπερφόρτωσης, επίπεδο τελικής απόκτησης (προσπάθεια V), συνολική απόκτηση (συνολικά προσπάθειες I-V),ενεργητική παρεμβολή (προσπάθεια I-κατάλογος Β),αναδρομική παρεμβολή (προσπάθεια V- VI) , καθυστερημένη ανάκληση (προσπάθεια VII),αναγνώριση και αριθμός επαναλήψεων και αριθμός και τύποι παρείσφρησης. Για την πρώτη προσπάθεια διαβάσαμε τον κατάλογο λέξεων (Α) δεκαπέντε λέξεων με ρυθμό μια λέξη ανά δευτερόλεπτο και καταγράψαμε τις λέξεις που ανακλήθηκαν. Για τις προσπάθειες II –V ο κατάλογος Α διαβάστηκε ξανά ακολουθώντας τις οδηγίες της προσπάθειας II¹⁶. Με την ολοκλήρωση της προσπάθειας V δόθηκε ο κατάλογος Β λέξεων και έγινε καταγραφή των λέξεων με την σειρά που μας τις έλεγε ο συμμετέχων. Η προσπάθεια VII (καθυστερημένης ανάκλησης) δόθηκε σε όλους του συμμετέχοντες μετά από 30-35 λεπτά ενώ στο διάστημα αυτό ακολουθήσαν οι υπόλοιπες δοκιμασίες . (54)

2.4.4 Επαναλαμβανομένη Συστοιχία Δοκιμασιών για εκτίμηση Νευροψυχολογικής Κατάστασης (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS)

Η επαναλαμβανόμενη Συστοιχία Δοκιμασιών για τη Νευροψυχολογική Κατάσταση περιλαμβάνει 12 υπό-δοκιμασίες και 5 δείκτες βαθμολογιών: της άμεσης μνημονικής ανάκλησης, της οπτικοχωρικής-κατασκευαστική ικανότητας, της γλωσσικής ικανότητας, της ικανότητας προσοχής και καθυστερημένης μνημονικής ανάκλησης οπτικού και ακουστικό-λεκτικού υλικού. Σε αυτή τη μελέτη χορηγήθηκαν οι υπό-δοκιμασίες που αφορούν το πεδίο της οπτικό-κατασκευαστικής ικανότητας και μνήμης, με τις δοκιμασίες αντιγραφής σχεδίου και καθυστερημένης ανάκλησης αυτού. Αρχικά δόθηκε στους συμμετέχοντες η υπό-δοκιμασία

¹⁶ Τώρα θα διαβάσω τον ίδιο κατάλογο λέξεων και θέλω να μου πείτε όσες περισσότερες λέξεις μπορείτε να θυμηθείτε συμπεριλαμβανομένων και τις λέξεις που είπατε στην πρώτη προσπάθεια. Δεν έχει σημασία η σειρά που θα τις πείτε

αντιγραφής του γεωμετρικού σχεδίου που αποτελείται από 10 μέρη (το κάθε μέρος λαμβάνει μέγιστη βαθμολογία 2 βαθμών για την ακρίβεια και τοποθέτηση των στοιχείων και συνολική μέγιστη βαθμολογία 20 βαθμούς). Η υπό-δοκιμασία καθυστερημένης ανάκλησης του γεωμετρικού σχεδίου (απαιτεί μόνο ελεύθερη ανάκληση του σχήματος που αρχικά καλέστηκαν να αντιγράψουν) χορηγήθηκε σε όλους του συμμετέχοντες μετά από 30-35 λεπτά ενώ στο διάστημα αυτό ακολούθησαν οι υπόλοιπες δοκιμασίες. (55,56)

2.4.5 Δοκιμασία Οπτικό-νοητικής-Ιχνηλάτησης με χρώματα (ΔONIXp) (Color Making Trail Test Part A and B)

Η ΔONIXp χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της προσοχής, οπτικό-κινητικής ταχύτητας, οπτικής ανίχνευσης, επεξεργασίας πληροφοριών, εναλλαγής μεταξύ ερεθισμάτων (γνωστική ευελιξία) και αφηρημένης σκέψης. Η δοκιμασία αυτή είναι λειτουργικά αντίστοιχη της Δοκιμασίας Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης (ΔONI), η οποία έχει την ίδια ευαισθησία και εξειδίκευση, αλλά με ευρύτερη διαπολιτισμική εφαρμογή. Η ΔONIXp¹⁷ διατηρεί τις ίδιες ψυχομετρικές ιδιότητες με την πρωτότυπη ΔONI¹⁸, αλλά αντικαθιστά τα γράμματα της αγγλικής γλώσσας με χρώματα. Στη ΔONIXp δεν γίνεται χρήση γραμμάτων (καμίας γλώσσας), και οι οδηγίες δίνονται είτε προφορικά είτε μη-λεκτικά (με οπτικές υποδείξεις). Η ΔONIXp βασίζεται στη χρήση έγχρωμων αριθμημένων κύκλων και σε μια οικουμενική νοηματική γλώσσα συμβόλων. Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται είναι ψηφία μέσα σε χρωματιστούς κύκλους (με διάμετρο περίπου ½ ίντσα). Κάθε κύκλος είναι χρώματος κίτρινου ή έντονου ροζ. Τα χρώματα αυτά γίνονται αντιληπτά και από άτομα με αχρωματοψία. Το Α μέρος της ΔONIXp είναι παρόμοιο με το Α μέρος της ΔONI, με τη μόνη διαφορά ότι οι διασκορπισμένοι αριθμημένοι κύκλοι είναι χρώματος κίτρινου ή έντονου ροζ, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Ωστόσο, στο Α μέρος της ΔONIXp, εκτός από το χρόνο ολοκλήρωσης, οι συμμετέχοντες βαθμολογήθηκαν και ως προς τον αριθμό των υποδείξεων, κοντινών αστοχιών και αριθμητικών λαθών κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της δοκιμασίας. Στο Β μέρος της ΔONIXp, κάθε ψηφίο εμφανίζεται 2 φορές, μία φορά σε κύκλο με ροζ και μία σε κύκλο με κίτρινο χρώμα. Οι συμμετέχοντες όσο πιο γρήγορα μπορούν, έπρεπε να συνδέσουν τους αριθμούς που βρίσκονται μέσα σε έγχρωμους κύκλους κατά αύξουσα σειρά, εναλλάσσοντας ταυτόχρονα και διαδοχικά τα χρώματα (π.χ., από ροζ 1, σε κίτρινο 2, σε ροζ 3 κ.ο.κ). Όπως και στο Α μέρος της ΔONIXp οι συμμετέχοντες βαθμολογήθηκαν ως προς τον αριθμό των υποδείξεων, κοντινών αστοχιών και λαθών, στην ακολουθία αριθμών (αριθμητικά λάθη π.χ., από 1 σε 3) και στην ακολουθία χρωμάτων (χρωματικά λάθη π.χ., από κίτρινο κύκλο σε κίτρινο, αντί κίτρινο σε ροζ). Αρχικά χορηγήσαμε μία σύντομη δοκιμή εξοικείωσης για κάθε

¹⁷ Δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης με Χρώματα

¹⁸ Δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης

μέρος των δυο δοκιμασιών, και στη συνέχεια χορηγήσαμε την υπόλοιπη δοκιμασία, αφού πρώτα είχαμε βεβαιωθεί ότι ο συμμετέχων γνώριζε τι πρέπει να κάνει για τη διεκπεραίωση του έργου. Τυχόν λάθη, όπως προβλέπονται από τα εγχειρίδια ή τις αντίστοιχες δημοσιεύσεις των δοκιμασιών, διορθώθηκαν και καταγράφηκαν χωρίς να σταματήσει η χρονομέτρηση της δοκιμασίας. (57–59)

2.4.6 Δοκιμασία Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας (Verbal Fluency Phonological Tasks)

Οι δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας περιλαμβάνουν τη δοκιμασία σημασιολογική λεκτικής ευχέρειας και τη δοκιμασία φωνολογική λεκτικής ευχέρειας. Η απόδοση των ατόμων στις δοκιμασίες αυτές εξαρτάται άμεσα από δημογραφικούς παράγοντες και οι περισσότερες μελέτες επιβεβαιώνουν τη συμβολή της ηλικίας και του εκπαιδευτικού επιπέδου στην παραγωγή λέξεων. Η φωνολογική ευχέρεια σε αντίθεση με τη σημασιολογική, εξαρτάται λιγότερο από τις μνημονικές αποθήκες του ατόμου και εμπλέκει περισσότεροι αποτελεσματικές ικανότητες έναρξης και εναλλαγής. Στη μελέτη αυτή χορηγήσαμε μόνο τη δοκιμασία φωνολογικής ευχέρειας και ζητήσαμε από τους συμμετέχοντες να παράγουν όσες περισσότερες λέξεις μπορούν ξεκινώντας από τα γράμματα που αναφέρονται στη δημοσίευση για τη στάθμιση και προσαρμογή του εργαλείου στη ελληνική γλώσσα και τηρώντας τις αναφερόμενες οδηγίες χορήγησης και βαθμολόγησης. (60,61)

2.4.7 Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης – ΔΚΒ (Σύντομη Μορφή) (Boston Naming Test-BNT)

Πρόκειται για την υπό-δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης (από τη Σύντομη συστοιχία Διαγνωστικής Εξέτασης για την Αφασία) και περιλαμβάνει 15 οπτικά ερεθίσματα. Τα ερεθίσματα αυτά παρουσιάζονται ένα κάθε φορά στους συμμετέχοντες, με σκοπό να ανασύρουν οικειοθελώς τη σωστή λέξη που αντιπροσωπεύει το αντίστοιχο οπτικό ερέθισμα. Οι σημασιολογικές και φωνολογικές υποδείξεις δόθηκαν σύμφωνα με το εγχειρίδιο αλλά οι συμμετέχοντες βαθμολογήθηκαν μόνο για τις επιτυχείς απαντήσεις. Τηρήθηκε το κριτήριο διακοπής της δοκιμασίας.¹⁹ (62)

2.4.8 Δοκιμασία Σειροθέτησης Ακολουθίας Γραμμάτων-Ψηφίων (Letter-Number Sequencing (Backward) Subtest

Η υπό-δοκιμασία Σειροθέτησης Ακολουθίας Γραμμάτων -Ψηφίων (Letter -Number Sequencing (Backward) Subtest (Wechsler Memory Scale -3rd edition) απαιτεί από τους εξεταζόμενους να συγκρατούν πληροφορίες ενώ ταυτόχρονα διεκπαιρώνουν μια νοητική λειτουργία εμπλέκοντας τα πεδία βραχύχρονης και εργαζόμενης μνήμης. Οι συμμετέχοντες άκουγαν την ακολουθία (μία

¹⁹ Η δοκιμασία διακόπτεται μετά από οχτώ διαδοχικές ανεπιτυχείς απαντήσεις

την φορά) τυχαιοποιημένων ψηφίων και γραμμάτων κατ'εναλλαγή. Κατόπιν τους ζητήθηκε να επαναλάβουν την ακολουθία αυτή, τοποθετώντας τα ψηφία και τα γράμματα που μόλις άκουσαν, από το μικρότερο στο μεγαλύτερο και ξεκινώντας πάντα από τα ψηφία. Για παράδειγμα ακούγοντας την ακολουθία «6-Φ-2-B», επιτυχημένη απόκριση του συμμετέχοντα θεωρείται το «2-6-B-Φ». Το πεδίο ερεθισμάτων των ακολουθιών αυξάνεται σταδιακά (από δύο έως οχτώ μονάδες) και για κάθε ακολουθία δίνονται τρεις διαφορετικές προσπάθειες του ίδιου μεγέθους. Η διαδικασία διακόπτεται όταν ο συμμετέχων αποτύχει και στις τρεις προσπάθειες του ίδιου μεγέθους. (63)

2.4.9 Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων-Ψηφίων (Symbol Digit Modalities Test-SDMT)

Η SDMT είναι δοκιμασία ανίχνευσης ελλειμμάτων σε γνωστικούς τομείς όπως νοητική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, σύνθετη οπτική σάρωση-ανίχνευση, οπτική αντίληψη και διαμοιρασμένη προσοχή. Στη μελέτη αυτή δόθηκε μόνο η γραπτή μορφή. Κάθε συμμετέχων έπρεπε μέσα στο χρονικό όριο το 90 δευτερολέπτων να ταιριάζει σωστά καθένα από το εννέα σύμβολα, με τον αντίστοιχο αριθμό από το ένα μέχρι το εννιά. Μέγιστη Βαθμολογία είναι οι 110 σωστές απαντήσεις. (64,65)

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων μας, πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο για κοινωνικές επιστήμες SPSS έκδοση 26. Για να αποφασίσουμε αν θα χρησιμοποιήσουμε παραμετρικούς ή μη παραμετρικούς έλεγχοι, αρχικά εξετάσαμε την κανονικότητα των παρατηρήσεών μας. Για το στατιστικό έλεγχο κανονικότητας εφαρμόσαμε το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov Test. Με βάση το κριτήριο K-S²⁰ διαπιστώσαμε ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή επομένως εφαρμόσαμε μη παραμετρικούς ελέγχους. Προκειμένου να διαπιστώσουμε αν τα δύο δείγματα διέφεραν ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την επίδοση στις δοκιμασίες όπως έτη εκπαίδευσης, ηλικία και φύλο εφαρμόσαμε το κριτήριο Mann-Whitney U. Με το έλεγχο αυτό διαπιστώσαμε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα έτη εκπαίδευσης και στην ηλικία των συμμετεχόντων μεταξύ των ομάδων. Περαιτέρω για να ελέγξουμε εάν υπάρχει διαφορά στην αναλογία του φύλου μεταξύ των δύο ομάδων εφαρμόσαμε το χ^2 (chi square) κριτήριο και διαπιστώσαμε ότι δεν υπήρξε διαφορά στην αναλογία του φύλου μεταξύ των ομάδων. Επίσης, εφαρμόσαμε το κριτήριο σύγκρισης των δύο ομάδων Mann Whitney U και διαπιστώσαμε ότι οι δύο ομάδες δεν διέφεραν πριν στις δοκιμασίες Σύντομης Γενικής Νοητικής Εξέτασης (MMSE²¹) και στο Σύντομο Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς Σοβαρότητας

²⁰ Kolmogorov-Smirnov Test

²¹ Mini Mental Scale Examination

της Κατάθλιψης (BDIFRS²²). Στη συνέχεια εφαρμόζοντας μη παραμετρικούς ελέγχους συγκρίναμε τις επιδόσεις των δύο ομάδων στις νευροψυχολογικές- γλωσσικές δοκιμασίες. Περαιτέρω χρησιμοποιήσαμε το μη παραμετρικό συντελεστή Pearson προκειμένου να διαπιστώσουμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και της επίδοσης στις δοκιμασίες.

²² Beck Depression Inventory -Fast Screen

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.Αποτελέσματα

3.1 Συγκρίσεις Δημογραφικών και Κλινικών Χαρακτηριστικών

Η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες (ηλικία και έτη εκπαίδευσης). Επίσης, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες Σύντομης Γενικής Νοητικής Εξέτασης και στο Σύντομο Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς για τη Βαρύτητα της κατάθλιψης μεταξύ των ομάδων. (βλ. Πίνακα 3.1)

Πίνακας 3.1

Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά			
Συμμετέχοντες	COVID-19 (n=30)	Υγιείς (n=26)	<i>p-value</i>
Γυναίκες, n (%)	12 (40%)	7 (26.9%)	.228
Ηλικία, Μ.Ο (Τ.Α)	46.33 (9.17)	46.31	.434
Έτη Εκπαίδευσης; Μ.Ο (Τ.Α)	14.26 (2.39)	13.42	.115
BDIFS*	1.30 (1.23)	.76	.129
MMSE*	29.80 (.48)	29.88	.561

*Beck Depression Inventory – Fast Screen - Σύντομο Ερωτηματολόγιο Αυτοαναφοράς για Κατάθλιψη

*Mini Mental Scale Examination – Σύντομη Γενική Νοητική Εξέταση

3.2 Σύγκριση επίδοσης στις Νευροψυχολογικές και Γλωσσικές Δοκιμασίες

Για να ελέγξουμε τη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιδόσεων των δύο ομάδων σε κάθε μία από τις νευροψυχολογικές και γλωσσικές δοκιμασίες εφαρμόσαμε μη παραμετρικούς ελέγχους με το κριτήριο Mann-Whitney. Διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους δοκιμασίες αντιγραφής γεωμετρικού σχεδίου και καθυστερημένης ανάκλησης γεωμετρικού σχεδίου (Figure Copy και Figure Recall αντίστοιχα), στη Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων (Symbol Digit Modalities Test), στην υπό-δοκιμασία Σειροθέτησης Ακολουθίας Γραμμάτων και Ψηφίων (Letter -Number Sequencing Backward – WMS III), στη Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test) και την Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης (Subtest Boston Naming Test

- Boston Diagnostic Aphasia Examination- Short Form. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιδόσεις μεταξύ των ομάδων μόνο στη δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης με χρώματα στα μέρη Α και Β (Colors Trail Making Test Part A and Part B). (Βλ. Πίνακα 3.2)

Πίνακας 3.2

Συγκρίσεις Νευροψυχολογικών και Γλωσσικών Δοκιμασιών			
Συμμετέχοντες	COVID-19 (n=26)	Υγιείς (n=30)	p-value
CCT PART A ²³ M.O(T.A.)	43.60 (22.82)	47.15 (7.63)	.160
CCT PART B ²⁴ M.O(T.A)	105.43(53.66)	99.38 (17.60)	.616
FIGURE COPY ²⁵ M.O (T.A)	19.10 (1.66)	20.00 (.00)	.003
FIGURE RECALL ²⁶ , M.O (T.A)	16.06 (2.93)	18.65 (.56)	.000
SDMT ²⁷ , M.O (T.A)	48.63 (11.68)	55.69 (3.55)	.002
WMS III ²⁸ , M.O (T.A)	12.23 (2.47)	14.11 (.90)	.000
RAVLTLC ²⁹ , M.O (T.A)	49.36 (12.40)	65.07 (4.7)	.000
RAVLTDR ³⁰ , M.O (T.A)	8.03 (3.48)	12.07 (.79)	.000
VF PH ³¹ , M.O (T.A)	39.46 (14.26)	63.34 (5.65)	.000
BNT ³² , M.O (T.A)	14.50 (1.30)	15,00 (.00)	.017

²³ Colors Trail Making Test Part A – Δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Α

²⁴ Colors Trail Making Test Part B – Δοκιμασία Οπτικό-Νοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Β

²⁵ Figure Copy Subtest-RBANS – Δοκιμασία Αντιγραφής Γεωμετρικού Σχεδίου

²⁶ Figure Recall Subtest- RBANS – Δοκιμασία Καθυστερημένης Ανάκλησης Γεωμετρικού Σχεδίου

²⁷ Symbol Digit Modalities Test- Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων

²⁸ Letter - Number Sequencing Backward Subtest WMS III – Δοκιμασία Σειροθέτησης Ακολουθίας Γραμμάτων και Ψηφίων

²⁹ Rey Auditory Verbal Learning Test – Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Rey (προσπάθειες I-V)

³⁰ Rey Auditory Verbal Learning Test Delay Recall- Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Rey Καθυστερημένη Ανάκληση (προσπάθεια VI)

³¹ Verbal Fluency Phonological – Δοκιμασία Φωνολογικής Λεκτικής Ευχέρειας

³² Boston Naming Test Subtest BDAE – Δοκιμασία Κατανομασίας της Βοστώνης υπό-δοκιμασία ΔΕΒΑ-(Σύντομη Μορφή)

3.3 Συσχέτιση Δεικτών Φλεγμονής με την επίδοση στις Δοκιμασίες

Εφαρμόσαμε το μη παραμετρικό συντελεστή Pearson προκειμένου να διαπιστώσουμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και της επίδοσης στις Νευροψυχολογικές και Γλωσσικές δοκιμασίες. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των Δ-Διμερή (D- Dimmers) και της δοκιμασίας αντιγραφής γεωμετρικού σχεδίου ($r = -.612$, $p < .05$) και μεταξύ της Τροπονίνης και της υποδοκιμασίας αντιγραφής γεωμετρικού σχήματος ($r = -.671$, $p < .05$). Δεν βρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και στις επιδόσεις στις δοκιμασίες της ομάδα με COVID-19.

3.4 Επιπολασμός αποκλινουσών επιδόσεων στις Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Υπολογίσαμε το ποσοστό των αποκλινουσών επιδόσεων στις νευροψυχολογικές -γλωσσικές δοκιμασίες της ομάδας ασθενών με COVID-19 που υπολείπονται 1.5, 2.0, και 3.0 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο της ομάδας ελέγχου (Βλ. Πίνακα 3.4)

Πίνακας 3.4

		BNT	CCT1	CCT2	FIG.COPY	FIG.REC	SDMT	WMSIII	VFT	RAVLTL	RAVLTD
ΥΓΙΕΙΣ	M.O	15.00	47.15	99.38	20.00	18.65	55.69	14.12	63.35	65.08	12.08
	T.A	0.00	7.64	17.61	0.00	0.56	3.55	0.91	5.66	4.71	0.80
COVID	M.O	14.53	43.60	105.43	19.10	16.07	48.63	12.23	39.47	49.37	8.03
	T.A	1.33	22.83	53.67	1.67	2.94	11.69	2.47	14.27	12.41	3.49
M.O	1.5 (T.A)	15.00	58.61	125.80	20.00	17.81	50.36	12.75	54.86	58.02	10.88
+/-											
	ποσοστό	6.00	6.00	8.00	9.00	17.00	19.00	18.00	25.00	24.00	20.00
	συχνότητα	0.20	0.20	0.27	0.30	0.57	0.63	0.60	0.83	0.80	0.67
M.O	2.0 (T.A)	15.00	62.42	161.01	20.00	17.53	48.59	12.30	52.03	55.66	10.48
+/-											
	ποσοστό	6.00	2.00	4.00	9.00	17.00	16.00	15.00	25.00	21.00	20.00
	συχνότητα	0.20	0.07	0.13	0.30	0.57	0.53	0.50	0.83	0.70	0.67
M.O	3.0 (T.A)	15.00	85.33	213.83	20.00	16.97	45.03	11.39	46.38	50.96	9.69
+/-											
	ποσοστό	6.00	2.00	2.00	9.00	15.00	14.00	10.00	25.00	17.00	19.00
	συχνότητα	0.20	0.07	0.07	0.30	0.50	0.47	0.33	0.83	0.57	0.63

Με βάση το παραπάνω πίνακα παρατηρούμε το ποσοστό και τη συχνότητα των τιμών που διαφέρουν 1.5, 2.0 και 3.0 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο της ομάδας ελέγχου για κάθε μια νευροψυχολογική και γλωσσική δοκιμασία. Αναλυτικότερα για την δοκιμασία αντιγραφής γεωμετρικού σχεδίου το 30% (6 άτομα) των ασθενών με COVID -19 σημείωσαν επιδόσεις αποκλίνουσες από το Μέσο όρο Επίδοσης της ομάδας ελέγχου κατά -1.5, 2 και 3 τυπικές αποκλίσεις αντίστοιχα. Στη δοκιμασία καθυστερημένης ανάκλησης γεωμετρικού σχεδίου 17 ασθενείς (57%) σημείωσε βαθμολογία αποκλίνουσα κατά -1,5 και -2 T.A του μέσου όρου ενώ δεκαπέντε ασθενείς (το 50%) είχε βαθμολογία κατά -3 T.A από το μέσο όρο. Στη δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων και Ψηφίων το 53% έως το 63% των ασθενών είχαν επίδοση -1,5 έως -2 T.A από το Μέσο Όρο ενώ 14 ασθενείς το (47%) είχαν επίδοση αποκλίνουσα κατά -3 T.A. Στη δοκιμασία Σειροθέτησης Ψηφίων και Γραμμάτων 10 ασθενείς (33%) σημείωσαν επίδοση χαμηλότερη κατά -3 T.A από το μέσο όρο ενώ το 50% έως το 60% είχε διαφορετική επίδοση αποκλίνουσα κατά -2 έως -1,5 T.A. Για τη δοκιμασία Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας το 85% των ασθενών (25 ασθενείς) είχαν επίδοση από -1,5 έως και -3 T.A. από το μέσο όρο. Για τη δοκιμασία Λεκτικής Επεισοδιακής Μνήμης όσο αφορά την άμεση ανάκληση το 57% (δεκαεφτά) ασθενείς είχαν επίδοση κατά -3 T.A ενώ το 70% έως και το 80% των ασθενών είχε επίδοση αποκλίνουσα κατά -1,5 έως και -2 T.A από το μέσο όρο. Στη δοκιμασία καθυστερημένης ανάκλησης ακουστικό-λεκτικού υλικού το 63% των ασθενών είχε επίδοση κατά -3 T.A από το μέσο όρο ενώ το 67% των ασθενών σημείωσε επίδοση αποκλίνουσα κατά -1,5 έως και -3 T.A. Ωστόσο όπως φαίνεται στο πίνακα οι ασθενείς με COVID-19 είχαν υψηλότερες επιδόσεις στη δοκιμασία Οπτικής -Νοητικής Ιχνηλάτησης με Χρώματα. Στο πρώτο μέρος της δοκιμασίας το 20% των ασθενών (6 ασθενείς) είχαν επίδοση +1,5 T.A από το μέσο όρο, και το 7% των ασθενών σημείωσε αντίστοιχα υψηλότερη επίδοση κατά +2 και +3 T.A από το Μέσο όρο αντίστοιχα. Για το Β μέρος της δοκιμασίας 2 ασθενείς (7%) είχε επίδοση +3 T.A από το μέσο όρο της ομάδας ελέγχου , ενώ το 13% έως το 27% σημείωσε καλύτερη επίδοση κατά +1,5 έως +2 T.A από το μέσο όρο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η παρούσα συγχρονική μελέτη είχε σκοπό να διερευνήσει την νευροψυχολογική και γλωσσική λειτουργία σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 καθώς και σε ομάδα υγιή ατόμων και να μελετήσει τη συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής με γνωστική δυσλειτουργία. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα πεδία προσοχής, εργαζόμενης μνήμης, επιτελικών λειτουργιών, οπτικής μνήμης, ακουστικό-λεκτικής επεισοδιακής μνήμης, νοητικής ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, λεκτικής ευχέρειας, κατονομασίας ενώ ταυτόχρονα εκτιμήθηκε και η διάθεση.

Με βάσει τα δεδομένα της μελέτης, οι ασθενείς που είχαν αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά τις επιδόσεις τους σε όλα σχεδόν τα γνωστικά πεδία που εκτιμήθηκαν σε σχέση με τις επιδόσεις της ομάδας ελέγχου. Η σημαντική διαφορά στις επιδόσεις των δοκιμασιών αναδεικνύει δυσκολίες σε περισσότερο από ένα γνωστικά πεδία όπως ακουστική και οπτική προσοχή, κωδικοποίηση, μάθηση και ανάκληση οπτικά και ακουστικό-λεκτικά παρουσιαζόμενου υλικού, πιθανά εύκολη νοητική κόπωση, μειωμένη νοητική ταχύτητα επεξεργασίας σε οπτικά παρουσιαζόμενο υλικό, πιθανές δυσκολίες έναρξης και εναλλαγής συνιστώσες της επιτελικής λειτουργίας. Ωστόσο δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα πεδία της γνωστικής ευελιξίας και οπτικής αντίληψης.

Ωστόσο όλοι οι συμμετέχοντες της ομάδας COVID-19 κατάφεραν να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες και δεν αναφέραν κατά τη λήψη ιστορικού σημαντικούς περιορισμούς στη καθημερινή λειτουργικότητα τους, ένα εύρημα το οποίο δεν συνάδει με την αναμενόμενη δυσλειτουργία που προκαλεί συνήθως η γνωστική έκπτωση σε πολλούς άλλους κλινικούς πληθυσμούς. Ενδεχομένως ο μέσος όρος της ηλικιακής ομάδας (Μ.Ο 46.33), ο μέσος όρος του εκπαιδευτικού επιπέδου (Μ.Ο 14.26) του δείγματος σχετιζόμενα με τις ήπιες αποκλίνοσες επιδόσεις να εξηγεί αυτό το εύρημα. Μόνο ένας ασθενής από το δείγμα μας, αρχικά ανέφερε μειωμένη απόδοση στην εργασία του αλλά όχι έκπτωση της καθημερινής λειτουργικότητας, ενώ δύο ασθενείς αναφέρουν δυσκολίες συγκέντρωσης και προσοχής.

Η παρατήρηση μας για γνωστικά ελλείμματα σε περισσότερα από ένα γνωστικά πεδία όπως λεκτική επεισοδιακή μνήμη, μνήμη εργασίας και επιτελικών λειτουργιών είναι σύμφωνη με τα ευρήματα μιας ευρείας κλίμακας διαδικτυακής μελέτης με περισσότερο από 84.000 άτομα με νόσο COVID-19 που ανέδειξε σημαντικές γνωστικές διαταραχές σε πολλαπλά γνωστικά πεδία σε νοσηλευόμενους και μη νοσηλευόμενους ασθενείς (66).

Επιπρόσθετα επιτελικές δυσλειτουργίες έχουν αναφερθεί σε νεαρά και μέσης ηλικίας νοσούντες στην οξεία φάση της νόσου COVID-19, κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους. Σε πρόσφατη μελέτη, μόνο κάποια μέρη από τις δοκιμασίες συνεχούς επίδοσης (Continuous Performance Test) ανέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων που μπορεί να υποδηλώνουν ότι οι Νευρογνωστικές διαταραχές σε ασθενείς που ανάρρωσαν δύο με τρεις εβδομάδες μετά τη λοίμωξη του SARS-CoV-2, ήταν ήπιες και εντοπίζονται κυρίως στο τομέα της διατηρούμενης προσοχής. Ειδικότερα φαίνεται ότι οι επιδόσεις στις δοκιμασίες που εκτιμούν το πεδίο της διατηρούμενης προσοχής συσχετίζονται με τη τιμή μέτρησης του φλεγμονώδη δείκτη C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνης – CRP (44).

Στη μελέτη μας, μεταξύ της ανάλυσης φλεγμονωδών και άλλων καρδιακών βιοδεικτών που συσχετίζονται με τη νόσο COVID-19 μόνο τα υψηλά επίπεδα Τροπονίνης και Δ-Διμερή φαίνονται να συσχετίζονται με φτωχή μάθηση και ανάκληση οπτικά παρουσιαζόμενου υλικού. Οι ασθενείς που κατά τη ανάρρωση τους είχαν υψηλά επίπεδα Τροπονίνης και Δ-Διμερή φαίνονται να έχουν χαμηλότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες που εκτιμούν γνωστικά πεδία όπως οπτικής μάθησης και μνήμης και οπτικό-κατασκευαστικής ικανότητας. Οι τιμές του φλεγμονώδη δείκτη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά τη νοσηλεία τους, δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τις επιδόσεις των ασθενών σε γνωστικές δοκιμασίες 30 μέρες μετά την αποδρομή της νόσου.

Συνολικά τέσσερις ακόμη μελέτες ανέφεραν συσχέτιση φλεγμονωδών δεικτών και γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς με νόσου COVID-19. Ειδικότερα αναφέρεται η αύξηση τιμών τουλάχιστον σε ένα από τους φλεγμονώδεις δείκτες (όπως CRP ή IL6 κ.α.) και ταυτόχρονα γνωστική εξασθένηση ή χαμηλή επίδοση στις δοκιμασίες γνωστικών πεδίων που εκτιμήθηκαν. Οι Helms όπως και οι Knorrps και οι συνεργάτες, τους αναφέρουν αντίστοιχες αυξήσεις σε CRP και IL6 σε ασθενείς με παραλήρημα (Delirium) (67)

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας όσον αφορά τη συσχέτιση των γνωστικών ελλειμμάτων με δείκτες όπως η Τροπονίνη και τα Δ- Διμερή συμφωνούν εν μέρει με πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε τη συχνότητα του μοτίβου και τη σοβαρότητα των γνωστικών διαταραχών, 3 με 4 μήνες μετά την ανάρρωση από τη νόσο COVID-19 και την έξοδο τους από τη δομή νοσηλείας, ενώ ταυτόχρονα μελετήθηκε και η πιθανή συσχέτιση γνωστικών ελλειμμάτων με μεταβλητές ασθένειας (D-Dimmers κ.α) και ποιότητα ζωής. Στη μελέτη αυτή, ανέφεραν ότι το ποσοστό κλινικά σημαντικά γνωστικής εξασθένησης κυμαίνονται αναμεσά στο 59% - 65% (ανάλογα με τις τιμές διάκρισης που εφαρμόστηκαν) με τα γνωστικά πεδία της ακουστικό-λεκτικής επεισοδιακής μνήμης και επιτελικών λειτουργιών να επηρεάζονται περισσότερο ενώ τα υψηλά επίπεδα των D-Dimmers συσχετίζονται με φτωχή λεκτική ανάκληση και μειωμένη ψυχοκινητική ταχύτητα. Αντιθέτως η γνωστική απόδοση των ασθενών σε αυτή τη μελέτη δεν

συσχετίστηκε με τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών, απαιτήσεις της οξυγονοθεραπείας κατά τη διάρκεια νοσηλείας και των φλεγμονωδών δεικτών όπως C- αντιδρώσα Πρωτεΐνη (68).

Ωστόσο η σχέση μεταξύ των γνωστικών ικανοτήτων ασθενών που έχουν αναρρώσει από ήπια και σοβαρή νόσο COVID -19 και των επιπέδων αιμοστατικών μεταβλητών όπως C αντιδρώσα πρωτεΐνη, Δ-Διμερή³³, Τροπονίνης δεν έχει ακόμη απόλυτα αξιολογηθεί. Όπως είναι ήδη γνωστό από τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών ότι η CRP³⁴ και τα Δ-Διμερή σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στο γενικό πληθυσμό και αποτελούν προγνωστικά επίσης δείκτες πιθανόν καρδιαγγειακών επεισοδίων. Εύλογοι πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης που ενδεχομένως εξηγούν στις σχέσεις μεταξύ CRP και Δ-Διμερή και γνωστικής εξασθένησης έχουν περιγραφεί σε μελέτη ασυμπτωματικών με περιφερειακή αρτηριακή νόσο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτή αναφέρουν ότι το CRP και τα Δ- Διμερή προέβλεπαν χαμηλότερη απόδοση της ομάδας ασυμπτωματικών με περιφερειακή αρτηριακή νόσο στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες στα γνωστικά πεδία της εργαζόμενης μνήμης, προσοχής, νοητικής ευελιξίας και ταχύτητας αντίδρασης. Επίσης η CRP ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της εξασθενημένης απόδοσης σε δοκιμασίες εκτίμησης οπτικό -κατασκευαστικής ικανότητας (69).

Έτσι είναι πολύ πιθανό τα υψηλότερα επίπεδα της CRP απλώς να αντικατοπτρίζουν το φλεγμονώδες συστατικό της υποκείμενης νόσου, εναλλακτικά όμως μπορεί να συμβάλλουν στην πρόοδο εγκεφαλικών βλαβών και γνωστικών ελλειμμάτων ενεργοποιώντας συμπληρωματικά και ενισχύοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκίνων ιντερλευκίνης και α παράγοντα νέκρωσης όγκου (TFN-α). Επίσης είναι πιθανό η CRP να επηρεάσει την πήξη του αίματος. Τα υψηλότερα επίπεδα Δ-Διμερή μπορεί να αντικατοπτρίζουν ενεργοποίηση της οδού πήξης ινωδόλυσης και μπορεί να συνδέονται με γνωστική εξασθένηση μέσω σχηματισμού θρόμβων εντός των εγκεφαλικών αγγείων ενώ παράλληλα μπορεί να διεγείρουν φλεγμονώδεις διεργασίες και αποκρίσεις οξείας φάσης προκαλώντας την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών κυτοκίνων IL-1β και ιντερλευκίνης (IL-6).

Άλλες μελέτες ασθενών που πάσχουν από Νευρογνωστική διαταραχή, που σχετίζεται με το ιό HIV³⁵ παρουσιάζουν παρόμοια επιτελικά ελλείμματα που συνδέονται με αυξημένη φλεγμονή ανοσολογική ενεργοποίηση(70–72). Αναμένεται υψηλός κίνδυνος εμφάνισης ελλειμμάτων των πεδίων προσοχής, μνήμης και συναισθηματικής επεξεργασίας καθώς οι σωματικές και άλλες υποφλοιώδεις δομές (π.χ. ιππόκαμπος και βασικά γάγγλια) αποτελούν πλούσιες πηγές ενζύμων

³³ D-Dimmers

³⁴ C – Reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)

³⁵ Ανθρώπινος Ιός Ανοσοανεπάρκειας

επαγώγιμα σε φλεγμονή συγκριτικά με άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ως αποτέλεσμα η ευπάθεια του ιππόκαμπου σε λοίμωξη από κορονοϊό μπορεί να αυξάνει τη πιθανότητα εξασθένησης της μνήμης, μετά τη μόλυνση και να συνεισφέρει στην επιτάχυνση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών. (73)

Ωστόσο οι ακόλουθοι περιορισμοί πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά το δείγμα των ασθενών με COVID-19 ήταν σχετικά περιορισμένο και αφορούσε μόνο μια μικρή υποομάδα ασθενών με ήπια ή και σοβαρά συμπτώματα της νόσου. Είναι πολύ πιθανό να μην προσδιορίστηκαν επαρκώς μη διακριτές λειτουργικές αλλαγές της νόησης. Η πλειονότητα των ασθενών με COVID-19 που μελετήθηκε προήλθε κυρίως από το δεύτερο και τρίτο κύμα πανδημίας που έπληξε τη Δυτική Ελλάδα, χαρακτηριστικά του οποίου ήταν το σχετικά νεαρό ηλικιακό εύρος συμπτωματικών και κατά συνεπεία το υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο. Και οι δύο αυτές μεταβλητές συνδέονται στενά με τις επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Επίσης κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε εκτιμηθεί στο παρελθόν με νευροψυχολογικές δοκιμασίες για να προσδιορίσουμε με ακρίβεια ποια γνωστικά πεδία επηρεάστηκαν περισσότερο και το βαθμό της πιθανής έκπτωσης. Ένας άλλος περιορισμός είναι η απουσία ομάδα ελέγχου ασθενών με άλλη αναπνευστική νόσο και έτσι αποκλείστηκαν συμπεράσματα για την εξειδίκευση των γνωστικών διαταραχών των ασθενών με νόσο COVID-19. Επίσης δεν αναλύθηκαν άλλοι εργαστηριακοί δείκτες (π.χ. Βιταμίνη D3) που μπορεί να επηρεάσουν τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών του υποστηριζόμενου νευροβιολογικού μοντέλου για την αιτιολογία των σχετικών με τη νόσο COVID-19 γνωστικών δυσλειτουργιών. Ωστόσο ενδιαφέρον θα ήταν να μελετηθούν εάν οι ελλειμματικές επιδόσεις των ασθενών με COVID-19 στα γνωστικά πεδία που έχουν αναφερθεί είναι αναστρέψιμες καθώς επίσης και το ρόλο των συνδυαστικά καρδιακών βιοδεικτών κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου στη γνωστική εξασθένηση (67,74)

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν σειρά νευρογνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από λοίμωξη COVID-19, υποδεικνύοντας ότι παραμένουν ανθεκτικά ακόμα και τρεις μήνες μετά την εκδήλωση της νόσου. Διαφαίνεται επίσης ότι υπάρχει μια υποβόσκουσα φλεγμονώδης διεργασία που πιθανώς να συσχετίζεται με τα ελλείμματα. Προτείνουμε περιεκτική νευροψυχολογική εκτίμηση στον πληθυσμό αυτό για την ποσοτική και ποιοτική διερεύνηση της νοητικής λειτουργίας και πιθανή ένταξη σε προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης.

Βιβλιογραφία

1. WHO Coronavirus COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Full article: Neuropsychological functioning in severe acute respiratory disorders caused by the coronavirus: Implications for the current COVID-19 pandemic [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13854046.2020.1803408>
3. Neurological associations of COVID-19 - The Lancet Neurology [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30221-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30221-0/fulltext)
4. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104–20.
5. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jun 12];2(2). Available from: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
6. Frontiers | Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections | Cellular Neuroscience [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00386/full>
7. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005 Jul 25;202(3):415–24.
8. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) | SpringerLink [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-015-0720-y>
9. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood–brain barrier. *Curr Opin Immunol*. 2016 Feb 1;38:18–23.
10. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm*. 2016 May 25;2016:e8562805.
11. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2021 May 17]; Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acchemneuro.0c00217>
12. Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis | NEJM [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1509458>
13. Guillain–Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report - Kamal Sharma, Supatida Tengsupakul, Omar Sanchez, Rozaleen Phaltas, Paul

Maertens, 2019 [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050313X19838750>

14. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses | Journal of Virology [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://jvi.asm.org/content/74/19/8913>
15. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992 Jan 1;7(2):153–8.
16. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, Baumgärtner W, Geffers R, et al. Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *J Neurosci*. 2018 Mar 21;38(12):3060–80.
17. Sy M, Kitazawa M, Medeiros R, Whitman L, Cheng D, Lane TE, et al. Inflammation Induced by Infection Potentiates Tau Pathological Features in Transgenic Mice. *Am J Pathol*. 2011 Jun;178(6):2811–22.
18. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct 1;7(10):875–82.
19. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep 1;19(9):767–83.
20. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 1;34:101623.
21. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020 Jun 1;92(6):568–76.
22. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020 May 1;35:100669.
23. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020 Jul 1;41(7):1667–71.
24. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020 Jun 1;127:104362.
25. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, et al. The Baffling Case of Ischemic Stroke Disappearance from the Casualty Department in the COVID-19 Era. *Eur Neurol*. 2020;83(2):213–5.
26. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(06):949–56.
27. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Jul 1;53(7):600–9.
28. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Soc Adm Pharm*. 2021 Jan 1;17(1):1978–83.

29. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani” IRCCS. Recommendations for COVID-19 Clinical Management. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2021 May 20];12(1). Available from: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/idr/article/view/8543>
30. Libbey JE, Fujinami RS. Neurotropic viral infections leading to epilepsy: focus on Theiler’s murine encephalomyelitis virus [Internet]. <http://dx.doi.org/10.2217/fvl.11.107>. Future Medicine Ltd London, UK; 2011 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fvl.11.107>
31. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2021 May 20]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020201187>
32. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020 May 1;26(5):499–501.
33. Villalba NL, Maouche Y, Ortiz MBA, Sosa ZC, Chahbazian JB, Syrovatkova A, et al. Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered? *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2021 May 20]; Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/1641>
34. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, Riu GD. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *The Laryngoscope*. 2020;130(7):1787–1787.
35. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020 Jan 1;76(1):3–19.
36. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Inj* [Internet]. 2009 Jul 3 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699050500488199>
37. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, James F. Orme J. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200406-763OC>
38. Han S, Mallampalli RK. The Acute Respiratory Distress Syndrome: From Mechanism to Translation. *J Immunol*. 2015 Feb 1;194(3):855–60.
39. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130158>. Annual Reviews; 2011 [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-pathol-011110-130158>
40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239.

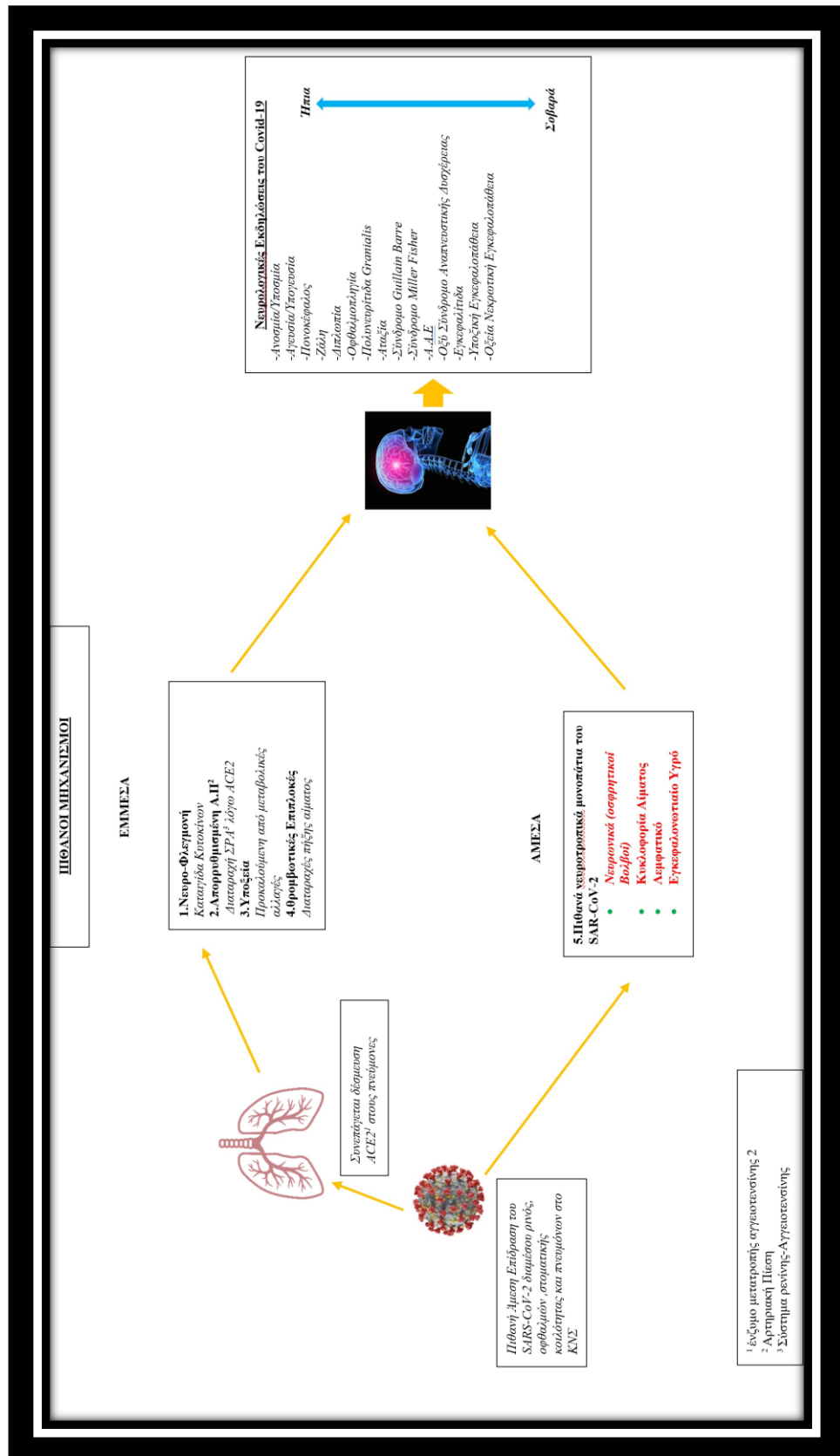
41. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, Matté A, Pinto R, Cheung AM, et al. Self-reported Depressive Symptoms and Memory Complaints in Survivors Five Years After ARDS. *CHEST*. 2011 Dec 1;140(6):1484–93.
42. Wilson BA, Betteridge S, Fish J. Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychol Rehabil* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09602011.2020.1808483>
43. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1079.
44. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct 1;129:98–102.
45. Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, Waldron EJ, Porter J, Kasprzak M. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *Clin Neuropsychol*. 2021 May 19;35(4):799–818.
46. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Dec 14 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201111-2025OC>
47. Disparities in the risk and outcomes of COVID-19. :92.
48. Clinical management of COVID-19 patients: living guidance, 25 January 2021 [Internet]. [cited 2021 May 30]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYN>
49. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Mohs RC, Kazis A. Epidemiological dementia index: a screening instrument for Alzheimer's disease and other types of dementia suitable for use in populations with low education level. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998 Dec;9(6):329–38.
50. Mougias A, Christidi F, Kaldi M, Kerossi M-I, Athanasouli P, Politis A. Mini-Mental State Examination: Greek Normative Data Stratified by Age and Education in a Large Sample of 925 Community-Dwelling Healthy Participants. *GeNeDis* 2018. 2020;93–102.
51. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. In.
52. Solias A, Skapinakis P, Degleris N, Pantoleon M, Katirtzoglou E, Politis A. [Mini Mental State Examination (MMSE): determination of cutoff scores according to age and educational level]. *Psychiatr Psychiatr*. 2014 Dec;25(4):245–56.
53. Beck, A. T, Steer, R. A, Brown, G. K. BDI-fast screen for medical patients: Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000. In.
54. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007 Aug;22(6):739–52.

55. Tsatali M, Fotiadou F, Giaglis G, Tsolaki M. The repeatable battery for the assessment of the neuropsychological status (RBANS): a diagnostic validity study in Greek elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Sep;31(9):1305–12.
56. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*: Vol 20, No 3 [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/jcen.20.3.310.823>
57. Messinis L, Malegiannaki A-C, Christodoulou T, Panagiotopoulos V, Papathanasopoulos P. Color Trails Test: Normative Data and Criterion Validity for the Greek Adult Population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011 Jun 1;26(4):322–30.
58. Children's color trails - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14588688/>
59. Color Trails Test (CTT) Professional Manual | PAR [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.parinc.com/Products/Pkey/77>
60. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 Mar;10(2):164–72.
61. On the reliability, validity, and cognitive structure of the Thurstone Word Fluency Test - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14590553/>
62. L. Messinis, E. Panagea, P. Papathanasopoulos, A. Kastellakis. The assessment of aphasia and related disorders: Adaptation and validation of the Boston Diagnostic Aphasia Examination—Short Form in Greek, Gotsis, Patras, Greece, 2013.
63. Wechsler D. Wechsler Memory Scale III-UK Administration and Scoring Manual. London: Psychological Corporation, 1998b.
64. Messinis L, Bakirtzis C, Kosmidis MH, Economou A, Nasios G, Anyfantis E, et al. Symbol Digit Modalities Test: Greek Normative Data for the Oral and Written Version and Discriminative Validity in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021 Jan 15;36(1):117–25.
65. A Smith. Symbol digits modalities test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services 2007. In.
66. Hampshire A, Treder W, Chamberlain SR, Jolly A, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study [Internet]. *Psychiatry and Clinical Psychology*; 2020 Oct [cited 2021 Jun 10]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.20.20215863>
67. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 7];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.621773/full>

68. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 May;46:39–48.
69. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age Ageing*. 2006 Jan 1;35(1):60–5.
70. Yuan L, Qiao L, Wei F, Yin J, Liu L, Ji Y, et al. Cytokines in CSF correlate with HIV-associated neurocognitive disorders in the post-HAART era in China. *J Neurovirol*. 2013 Apr;19(2):144–9.
71. Yuan L, Liu A, Qiao L, Sheng B, Xu M, Li W, et al. The Relationship of CSF and Plasma Cytokine Levels in HIV Infected Patients with Neurocognitive Impairment. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–6.
72. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789–99.
73. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The Impact of Inflammation on Cognitive Function in Older Adults: Implications for Healthcare Practice and Research. *J Neurosci Nurs*. 2012 Aug;44(4):206–17.
74. Pokharel Y, Mouhanna F, Schneider ALC, Rawlings AM, Knopman DS, Nambi V, et al. High-Sensitive Troponin T, Natriuretic Peptide, and Cognitive Change. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Nov;67(11):2353–61.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Πιθανοί Μηχανισμοί Εισβολής του Ιού στο ΚΝΣ



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Αύξηση Σοβαρότητας της λοίμωξης από SARS-CoV-2 και καταιγίδας κυτοκινών (NeuroCovid Staging) (M.Fotuhi et al,2020)

NeuroCovid- Στάδιο III

- Η επίδραση της καταιγίδας κυτοκινών στα αιμοφόρα αγγεία είναι σοβαρή και προκαλεί οξεία φλεγμονώδη αντίδραση καταστρέφοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό: εισβολή κυτοκινών, συστατικά αίματος, και ικών σωματιδίων εισχωρούν στον εγκεφαλικό παρέγχυμα και προκαλούν καταστροφή νευρωνικών κυττάρων και εγκεφαλίτιδα
- Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, Delirium, κώμα, απώλεια συνείδησης ή και θάνατο

NeuroCovid- Στάδιο II

- Η καταιγίδα Κυτοκίνης μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε αιμοφόρα αγγεία και να αυξήσει τους παράγοντες υπερπηκτικής ικανότητας : θρόμβοι σχηματίζονται σε εγκεφαλικές αρτηρίες και φλέβες προκαλώντας μικρά ή μεγάλα εγκεφαλικά επεισόδια
- Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, ημιπληγία, αισθητική απώλεια, αφασία η αταξία
- «Μοριακή Μίμηση» μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε κρανιακά νεύρα ή περιφερικά νεύρα: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ένα φάσμα από διπλωπία μέχρι τετραπληγία

NeuroCovid- Στάδιο I

- Ο ιός προσβάλλει τα κύτταρα της ρινικής διόδου και της γλώσσας (δεν εισχωρεί στον εγκέφαλο)
- Η καταιγίδα των Κυτοκινών που προκαλείται δεν επιδρά στο εγκέφαλο
- Τα κύρια συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παροδική ολική ή μερική απώλεια όσφρησης και γεύσης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

Λειτουργικοί Ορισμοί των Γνωστικών Πεδίων που εκτιμήθηκαν

ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ
Προσανατολισμός	Η συνειδητοποίηση του εαυτού ή αυτοεπίγνωση σε σχέση με το περιβάλλον. Απαιτεί συνεπή και αξιόπιστη ολοκλήρωση προσοχής, αντίληψης και μνήμης	Εκτιμάται υποβάλλοντας ερωτήσεις στους συμμετέχοντες σχετικά με την ηλικία τους και το χρονοχρονικό προσανατολισμό Σύντομη Κλίμακα Νοητικής Κατάστασης(MMSE)
Προσοχή και εργαζόμενη μνήμη	Ικανότητα για στόχο-κατευθυνόμενη συμπεριφορά	Δοκιμασία Σειροθέτηση ακολουθίας ψηφίων και Αριθμών Δοκιμασία οπτικής ιχνηλατήσης με χρώματα μέρος A (Color Making Trail Test part A)
Λεκτική Μνήμη και Μάθηση	Ικανότητα διατήρησης ακουστικό-λεκτικών πληροφοριών και χρήσης για προσαρμοστικό σκοπό. Περιλαμβάνει κωδικοποίηση, μάθηση, διατήρηση και ανάκληση	Δοκιμασία Ακουστικής Λεκτικής-Λεκτικής Μάθησης του Rey
Οπτική Μνήμη-Οπτικό-κατασκευαστική ικανότητα	Ικανότητα διατήρησης οπτικών πληροφοριών και χρήσης για προσαρμοστικό σκοπό. Περιλαμβάνει κωδικοποίηση, μάθηση, διατήρηση και ανάκληση	Αντιγραφή και καθυστερημένη ανάκληση γεωμετρικού σχήματος ³⁶

³⁶ Επαναλαμβανομένη Συστοιχία Δοκιμασιών για εκτίμηση Νευροψυχολογικής Κατάστασης (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS)

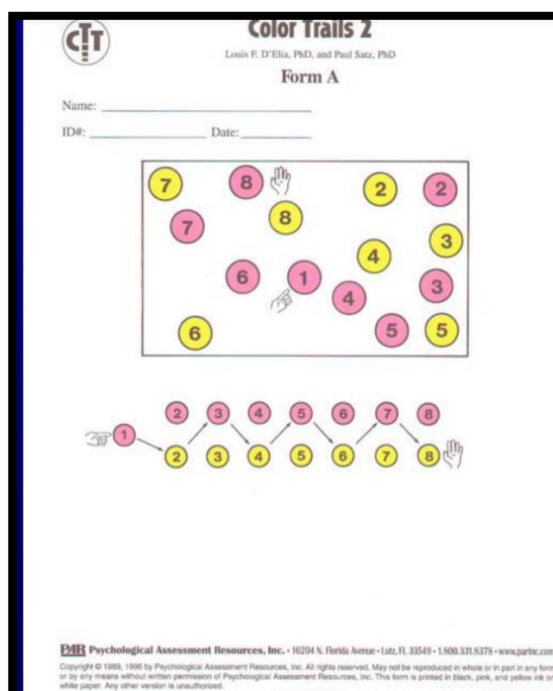
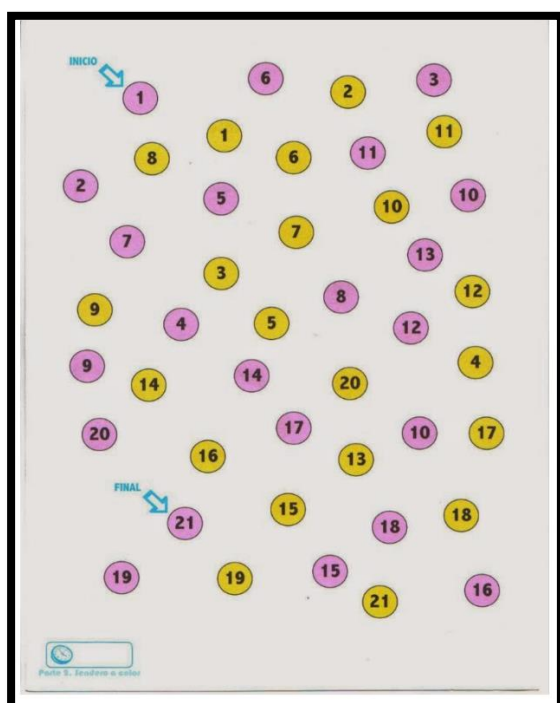
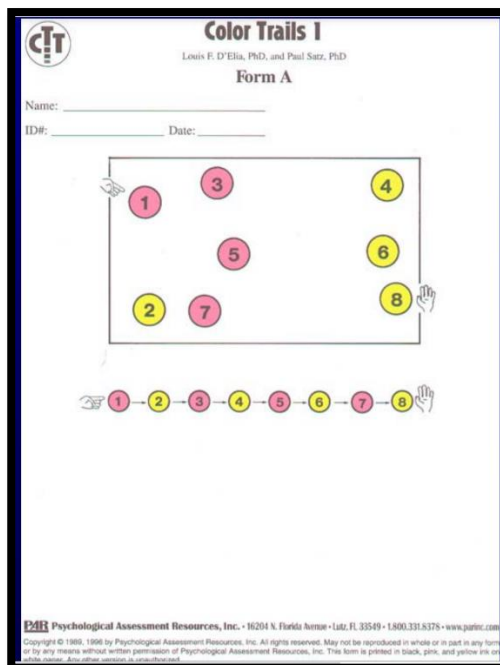
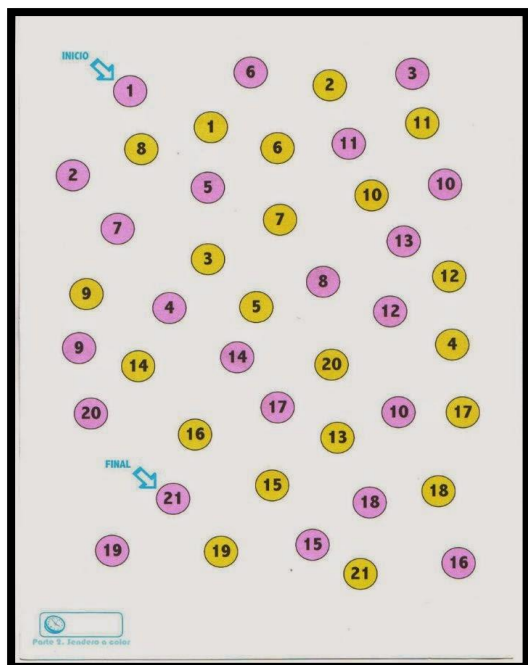
ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ
Γλωσσικές Δεξιότητες	Ικανότητα Επεξεργασίας Λεκτικών πληροφοριών	Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης (ΣΜ)
	Περιλαμβάνει εκφραστικές και αντιληπτικές δεξιότητες Λόγου	Δοκιμασία Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας
Επιτελικές Λειτουργίες	Ικανότητα απόκρισης με προσαρμοστικό τρόπο σε νέες καταστάσεις. Περιλαμβάνει τις δεξιότητες: βούληση, προγραμματισμός, λήψη αποφάσεων, σκόπιμη δράση και αποτελεσματική εκτέλεση	Δοκιμασία Οπτικής Ιχνιλάτησης με χρώματα μέρος Β(Color Trail Making Test Part B) Δοκιμασία Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας
Νοητική Ταχύτητα Επεξεργασίας	Νοητική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, σύνθετη οπτική σάρωση- ανίχνευση, οπτική αντίληψη και διαμοιρασμένη προσοχή	Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων -Ψηφίων

Συντομογραφίες Δοκιμασιών

Συντομογραφίες Δοκιμασιών	Πλήρης Τίτλος Δοκιμασία
RAVLT RAVLT-D	Rey Auditory Verbal Learning Test
FIGURE COPY(RBANS) FIGURE RECALL	Repeatable Battery Assessment of Neuropsychological Status -Figure copy & Figure Recall Subtests
VERBAL FLUENCY CCT 1 CCT 2 BNT(SHORT FORM)	Verbal Fluency Phonemic Task Color Making Test Part A Color Making Test Part B Boston Diagnosis Aphasia Examination- Boston Naming Test (Short Form) Subtest
SDMT WMSII	Symbol Digit Modalities Test Letter -Number Sequencing (Backward) Subtest (Wechsler Memory Scale III)
MMSE BDI-FS	Mini Mental Examination Scale Beck Depression Inventory Fast Screen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

Colors Trail Test Part A and B



KEY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST

Δοκιμή 1: Θα σας διαβάσω μια λίστα λέξεων. Ακούστε τη προσεκτικά γιατί όταν σταματήσω θα σας ζητήσω να μου πείτε όσες περισσότερες λέξεις μπορείτε. Δεν έχει σημασία η σειρά με την οποία θα μου πείτε τις λέξεις. Οι λέξεις που θα ακούσετε είναι αρκετές και μπορεί να μην καταφέρετε να τις θυμηθείτε όλες. Απλά προσπαθήστε να θυμηθείτε όσες περισσότερες μπορείτε.

Δοκιμή 2: Τώρα θα σας διαβάσω ξανά την ίδια λίστα λέξεων. Μόλις σταματήσω θα σας ζητήσω και πάλι να μου πείτε όσες περισσότερες λέξεις θυμάστε, με όποια σειρά σας έρχονται στο μυαλό. Θέλω να επαναλάβετε και τις λέξεις που μου είπατε προηγουμένως.

Δοκιμές 3-5: Θα σας ξαναδιαβάσω την ίδια λίστα. Όπως και πριν, πείτε μου όσες περισσότερες λέξεις θυμάστε.

Λίστα Α	Δοκιμή 1	Δοκιμή 2	Δοκιμή 3	Δοκιμή 4	Δοκιμή 5
1. Μέρα					
2. Κουρτίνα					
3. Τρένο					
4. Καφές					
5. Σχολείο					
6. Γονέας					
7. Χέρι					
8. Κήπος					
9. Καπέλο					
10. Αγρότης					
11. Μύτη					
12. Δρόμος					
13. Χρώμα					
14. Σπίτι					
15. Πόρτα					

Σωστές απαντήσεις

Παραμβολές

Εμμονές

49 | Page

Symbol Digit Modalities Test

KEY								
(÷	⊢	Γ	⊣	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(⊣	÷	(⊢	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	⊣	>	⊢	Γ	(÷	>	÷	Γ	⊢)

Γ	⊣	+)	(⊢	+	Γ)	⊣	÷	÷	⊢	Γ	+

÷	Γ	⊣	(>	Γ	(⊣	>	+	÷)	⊢	>	Γ

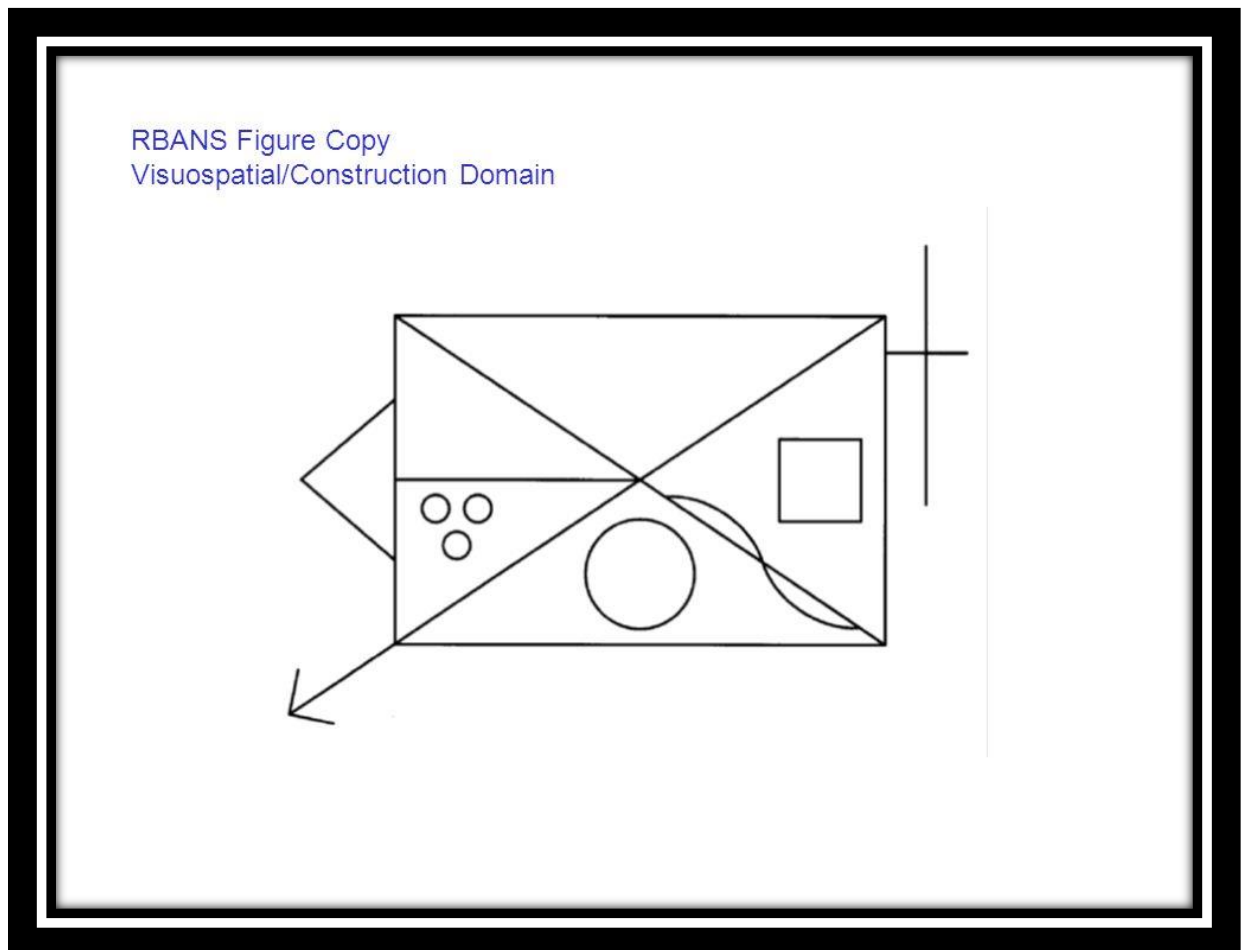
÷	⊣)	⊢	>	+	Γ	⊣	÷	⊢	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	⊢	>	Γ	÷	(+	÷	⊣	>)	Γ

÷)	+	÷	⊢	+)	⊣	(÷	÷	(Γ	⊢	>

⊣	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	⊢	⊣	Γ)	÷

Figure Copy and Figure Recall - Subtests Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS



Δοκιμασία Κατανομασίας Βοστώνης- Υποδοκιμασία Διαγνωστικής Εξέτασης για την Αφασία (Σύντομη Μορφή)

2. Δοκιμασία Κατανομασίας της Βοστώνης (Συνοπτική Μορφή)

	Σωστό	Λάθος	Χρόνος από-κρισης	Σημασιο-λογική βοήθεια	Φωνο-λογική βοήθεια	Κωδικός Λάθους
1. <u>Χ</u> τένα (τσασάρα) (Μ' αυτό φτιάχνουμε τα μαλλιά μας)						
2. <u>Δ</u> ένδρο (Μεγαλώνει στο κήπο)						
3. <u>Σ</u> πίτι (οικία) (Είδος κτιρίου)						
4. <u>Μ</u> ολύβι (Μ' αυτό γράφουμε)						
5. <u>Ο</u> δοντόβουρτσα (Χρησιμοποιείται στην υγιεινή του στόματος)						
6. <u>Κ</u> ρεμάστρα (Βρίσκεται στη ντουλάπα)						
7. <u>Η</u> φαίστειο (Βιάζει λάβα)						
8. <u>Χ</u> ταπόδι (Θυλάσσει ζώο)						
9. <u>Μ</u> άσκα (Το βάζουμε στο πρόσωπο μας τις αποκριές)						
10. <u>Β</u> ελάκι (Το ρίχνουμε στο στόχο)						
11. <u>Α</u> ναπηρικό Καροτσάκι (Το βρίσκουμε οπωσδήποτε σε νοσοκομεία)						
12. <u>Π</u> αγκάκι (Σ' αυτό καθόμαστε)						
13. <u>Π</u> υραμίδα (Βρίσκεται στην Αίγυπτο)						
14. <u>Υ</u> δρογόειος Σφαίρα (Είδος χάρτη)						
15. <u>Κ</u> άκτος (Φυτό της ερήμου)						

Βαθμολογία (Δείτε το Κλινικό Εγχειρίδιο για οδηγίες χορήγησης και βαθμολόγησης, σελ. 63-64 και το Φυλλάδιο Ερεθισμάτων της Δοκιμασίας Κατανομασίας της Βοστώνης): /15

[14]

Σειροθέτηση ακολουθίας Γραμμάτων-Ψηφίων (Subtest Letter-Number Sequencing Backward)

WMS - III LETTER-NUMBER SEQUENCING

Θα σας πω μία σειρά από αριθμούς και γράμματα. Αφού τα πω, θέλω να μου πείτε πρώτα τους αριθμούς με την σειρά, αρχίζοντας από τον μικρότερο αριθμό. Μετά θέλω να μου πείτε τα γράμματα με αλφαβητική σειρά. Π.χ., εάν πω B-7, η απάντησή σας πρέπει να είναι 7-B. Ο αριθμός έρχεται πρώτος, και μετά το γράμμα. Εάν πω 9-Γ-3, η απάντησή σας πρέπει να είναι 3-9-Γ, οι αριθμοί πρώτοι με την σειρά, και μετά τα γράμματα με αλφαβητική σειρά. Ας κάνουμε μερικές δοκιμές.

(Κάθε συνδυασμός δίνεται 1 ψηφίο/sec. Το τεστ δίνεται ακόμα και αν ο εξεταζόμενος αποτύχει σε όλες τις δοκιμές).

6-Z (6-Z)
H-4 (4-H)
3-Ω-5 (3-5-Ω)
T-7-A (7-A-T)
I-K-A (1-A-K)

(ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 0 ΒΑΘΜΟ ΣΤΙΣ 3 ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΙΑΣ ΕΝΟΤΗΤΑΣ)

	0 ή 1
1	1 A-2 (2-A)
	2 6-II (6-II)
	3 B-5 (5-B)
2	1 Z-7-A (7-Z-A)
	2 P-4-Δ (4-Δ-P)
	3 H-1-8 (1-8-H)
3	1 T-9-A-3 (3-9-A-T)
	2 Φ-I-K-5 (1-5-K-Φ)
	3 7-N-4-A (4-7-A-N)
4	1 8-Δ-6-H-1 (1-6-8-Δ-H)
	2 K-2-Γ-7-Σ (2-7-Γ-K-Σ)
	3 5-Π-3-Y-9 (3-5-9-Π-Y)
5	1 M-4-E-7-O-2 (2-4-7-E-M-O)
	2 Φ-8-Θ-5-Z-3 (3-5-8-Z-Θ-Φ)
	3 6-H-9-A-2-Σ (2-6-9-A-H-Σ)
6	1 P-3-B-4-Ω-I-Γ (1-3-4-B-Γ-P-Ω)
	2 5-T-9-K-2-X-7 (2-5-7-9-K-T-X)
	3 E-1-Θ-8-P-4-Δ (1-4-8-Δ-E-Θ-P)
7	1 5-Θ-9-Σ-2-N-6-A (2-5-6-9-A-Θ-N-Σ)
	2 Δ-I-P-9-B-4-K-3 (1-3-4-9-B-Δ-K-P)
	3 7-M-2-T-6-Z-1-Ω (1-2-6-7-Z-M-T-Ω)

(0-21)

Δοκιμασίες Λεκτικής Φωνολογικής Ευχέρειας – Verbal Phonological fluency Test

[illegible]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5

Έντυπο Συγκατάθεσης

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

____/____/2020

ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ:

Νευροψυχολογική λειτουργία σε ασθενείς με COVID-19

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ :

Η/Ο κάτωθι υπογεγραμμένη/οςμετά

από λεπτομερή ενημέρωση από τους θεράποντες κλινικούς / ερευνητές, συγκατατίθεμαι να συμμετάσχω στην παραπάνω μελέτη και να παρέχω κλινικές και επιδημιολογικές πληροφορίες που αφορούν την πορεία της νόσου μου προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς λόγους με την ελπίδα να προσφέρουν χρήσιμα επιστημονικά συμπεράσματα και υπό την προϋπόθεση πως διασφαλίζονται απόλυτα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα και τηρούνται οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας σύμφωνα με την συνθήκη του Helsinki. Ο συμμετέχων ερευνητής μου εξήγησε τις λεπτομέρειες της μελέτης της οποίας το πρωτόκολλο διάβασα.

Επιπλέον έχω το δικαίωμα να υποβάλλω επιπρόσθετες ερωτήσεις. Η συμμετοχή μου στη μελέτη είναι ηθελημένη και μπορώ να διακόψω την συμμετοχή μου σε αυτή οποιαδήποτε χρονική στιγμή χωρίς κάποια επίπτωση εναντίον μου όσον αφορά την συνέχιση της ιατρικής μου φροντίδας και όλες τις παρερχόμενες ιατρικές υπηρεσίες.

Η/Ο υπογράφουσα /ων κλινικός /ερευνητής

Η/Ο υπογράφουσα /ων συμμετέχων/ουσα